

**Aus dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum
Chefarzt: PD Dr. med. P. J. Meier-Abt**

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. P. J. Meier- Abt

Digoxin-Intoxikation

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Zürich**

vorgelegt von

Christoph Zeller

von Steffisburg BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. F. Follath

Zürich 1991

Inhalt

1	Zielsetzung	3
2	Einleitung	4
2.1	Zur Geschichte der Herzglykoside	4
2.2	Natürliches Vorkommen von Herzglykosiden	5
2.3	Arten von Herzglykosiden	5
2.4	Digoxin	6
2.4.1	Physiko-chemische Eigenschaften von Digoxin	6
2.4.2	Pharmakodynamik	7
2.4.3	Pharmakokinetik	8
2.4.4	Indikationen	10
2.4.5	Uebliche Dosierungen	10
2.4.6	Unerwünschte Wirkungen	11
2.4.7	Interaktionen	11
2.4.8	Risikosituationen	11
2.5	Toxizität von Digoxin	11
2.5.1	Mechanismen	11
2.5.2	Vorkommen und prädisponierende Faktoren	12
2.5.3	Symptomatologie	13
2.5.4	Letalität	14
2.5.5	Toxische Dosen und Plasmaspiegel	15
2.5.6	Therapeutische Massnahmen	16
3	Eigene Kasuistik - Patientendaten und Auswertungsmethodik	17
4	Eigene Kasuistik - Resultate	19
4.1	Anzahl Fälle	19
4.1.1	Zeitliche Verteilung der Fälle	19
4.1.2	Geschlechtsverteilung	20
4.1.3	Altersverteilung	20
4.2	Kinder	22
4.2.1	Ursache der Intoxikationen	22
4.2.2	Eingenommene Dosen	22
4.2.3	Serumspiegel	23
4.2.4	Symptomatologie	24
4.2.4.1	Schweregrad und Art der Symptome	24
4.2.4.2	Korrelation der Symptomatik mit der eingenommenen Dosis	25
4.2.4.3	Korrelation der Symptomatik mit dem Serumspiegel	27
4.2.5	Therapie	28
4.2.6	Todesfälle	30
4.2.7	Fallberichte	30
4.3	Erwachsene	31
4.3.1	Ursache der Intoxikationen	31
4.3.2	Eingenommene Dosen	32
4.3.3	Serumspiegel	35
4.3.4	Symptomatologie	36
4.3.4.1	Schweregrad und Art der Symptome	36
4.3.4.2	Korrelation der Symptomatik mit der eingenommenen Dosis	37

4.3.4.3	Korrelation der Symptomatik mit dem Serumspiegel	40
4.3.5	Therapie	41
4.3.6	Todesfälle	44
4.3.7	Fallberichte	45
5	Diskussion	46
5.1	Epidemiologie	46
5.2	Kinderfälle	46
5.2.1	Toxizität von Digoxin	46
5.2.2	Konsequenzen für die Therapie	47
5.3	Erwachsenenfälle	47
5.3.1	Toxizität von Digoxin	47
	Einfluss von Alter und vorbestehenden Herzkrankheiten	
5.3.2	Konsequenzen für die Therapie	49
6	Therapieempfehlungen	50
6.1	Keine Therapie notwendig	50
6.2	Aktivkohle: Einmalig oder repetitiv	50
6.3	Primäre Dekontamination	51
6.4	Sekundäre Dekontamination	52
6.5	Allgemeine medizinische Massnahmen	52
6.5.1	Ueberwachung	52
6.5.2	Elektrolytersatz	53
6.5.3	Antiarrhythmische Therapie	53
6.6	Fab-Antikörpertherapie	54
6.6.1	Geschichte der Fab- Antikörperanwendung (Fab- AK)	54
6.6.2	Herstellung von digoxinspezifischen Antikörperfragmenten (Fab) vom Schaf	55
6.6.3	Nebenwirkungen	56
6.6.4	Kinetik der Fab- AK	56
6.6.5	Indikationen	57
6.6.6	Dosierung und praktisches Vorgehen	57
6.7	Entscheidungsschema	60
7	Zusammenfassung	61
8	Literatur	62

1 Zielsetzung

Vergiftungen durch Herzglykoside bilden einen relativ kleinen Anteil aller dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) gemeldeten Vergiftungen. Sie stellen aber eine potentiell gefährliche Vergiftung mit überdurchschnittlich vielen schweren und auch tödlichen Verläufen dar. Deswegen drängte sich eine Auswertung der Erfahrungen des Tox-Zentrums mit Digoxinvergiftungen auf.

Durch die hervorragende, aber ausgesprochen teure therapeutische Möglichkeit mit der Immuntherapie mit Digoxin spezifischen Antikörpern hat sich eine Ueberarbeitung unserer therapeutischen Richtlinien speziell im Hinblick auf eine möglichst effiziente und kostengünstige Anwendung der Antikörper als notwendig erwiesen.

In dieser Arbeit wird die Situation der Digoxin-Vergiftung aus der Sicht der Kasuistik des STIZ dargestellt und ausgewertet. Die Literaturübersicht berücksichtigt vor allem die therapeutisch relevante Literatur über Digoxinvergiftung

Schliesslich wird, basierend auf Literaturübersicht und Kasuistik in der Diskussion versucht, konkrete Therapieempfehlungen abzuleiten.

2 Einleitung

2.1 Zur Geschichte der Herzglykoside

Im 1785 erschienenen Buch "An Account of the Foxglove and Some of its Medical Use" gibt William Withering genaue Anweisungen für die Anwendung von Digitalis und beschreibt erstmals die noch heute gültigen Symptome einer Digitalis-Vergiftung. "The foxglove, when given in very large doses, occasions sickness, vomiting, purging, giddiness, confused visions, objects appearing green or yellow, increased secretion of urine, with frequent motions to part it, and sometimes inability to retain it, slow pulse, even as slow as 35 in a minute, cold sweats, convulsions, syncope death" (33).

W. Withering veröffentlichte seine Arbeit erst, nachdem er 10 Jahre lang die Droge angewandt und die Wirkung studiert hatte. Angeregt zu seinen Studien über Digitalis wurde Withering durch ein Familienrezept gegen Wassersucht, das mehr als 20 Kräuter enthielt. Er bestimmte darin Digitalis als die wirksame Substanz (63).

Aber schon früher war die Droge bekannt. Erstmals wurde sie in einer Pharmakopoe von Wates "Meddygon myddmai" im Jahre 1250 genannt. Die erste detailliertere Beschreibung der Digitalis-Pflanze stammt von einem Botaniker und Arzt aus Tübingen, Leonard Fuchs. Bei ihm taucht auch der Name Digitalis für Fingerhut das erste Mal auf. Er verwendete die Blätter hauptsächlich als Laxativum und Emetikum (112).

Schon im 16. Jh. vor Chr. wurde die Meerzwiebel (*Urginea maritima*), welche herzwirksame Glykoside enthält, bei Herzleiden angewandt. Krötengifte, die auch Glykoside enthalten, wurden in der chinesischen Medizin seit alters her verwendet (112).

Von Naturvölkern werden Pflanzen, die herzwirksame Glykoside enthalten, als Pfeilgifte benutzt (112).

Bis zur genauen Beschreibung der kardialen Wirkung durch W. Withering wurde Digitalis bei vielen Krankheiten angewendet, so zum Beispiel bei Wundheilungsstörungen, Epilepsie, verschiedenen Formen von Tuberkulose und gegen Kropf (29).

Nach der Zeit von Withering geriet Digitalis durch Fehlanwendung und Ueberdosierung in Verruf und wurde erst seit anfangs unseres Jahrhunderts wieder häufiger eingesetzt (35).

Ein annähernd reines Digitalisderivat wurde erstmals 1867 von Nativelle isoliert. Dieses Präparat bildete während längerer Zeit die Grundlage für die Digitalistherapie (112). Heute werden in den westlichen Industrienationen ausschliesslich hoch gereinigte und bezüglich Galenik und Pharmakokinetik gut standardisierte Digitalispräparate zur Therapie verwendet.

2.2 Natürliche Vorkommen von Herzglykosiden

Herzwirksame Glykoside kommen in ca. 20 Pflanzenfamilien vor. In Mitteleuropa sind folgende Pflanzen von praktischer Bedeutung (37):

- verschiedene Digitalisarten (Fingerhut)
 - D. purpurea Linné (Purpurroter Fingerhut)
 - D. lutea Linné (Gelber Fingerhut)
 - D. grandiflora Mill. (Grossblütiger Fingerhut)
 - D. laevigata Waldst et Kit (Glatter Fingerhut)
 - D. lanata Ehrhart (Wolliger Fingerhut)
- Convallaria majalis (Maiglöckchen)
- Euonymus europaeus (Pfaffenhüttchen)
- Nerium oleander (Oleander)

Bei allen Pflanzen hängt Glykosidgehalt und Zusammensetzung einerseits von Art und Unterart und andererseits vom Alter der Pflanzen, dem Standort und den Umweltbedingungen ab. Aus diesen Gründen ist es meist nicht möglich, von der eingenommenen Menge Pflanzenmaterial mit Sicherheit auf die Gefährdung zu schliessen. Dennoch wird die Letaldosis (LD) für den Menschen bei Horst Liebenow mit 2-5 Blättern *Digitalis purpurea* Linné angegeben (71). Vergiftungen mit Digitalispflanzen scheinen aber bei uns in der neueren Zeit selten. Der bittere Geschmack hält Kinder meist auch von der Einnahme grösserer Mengen ab (37).

Neuere Berichte über Vergiftungen mit Herzglykosid-haltigen Pflanzen stammen vor allem aus tropischen und subtropischen Gegenden, aus Australien (2), Melanesien (15), Thailand (56), Indien (55, 75, 113) und den USA (43, 84).

Aus Kalifornien wird über eine letal verlaufene suizidale Intoxikation bei einer 96jährigen Frau mit *Nerium oleander* berichtet (84). Sie starb trotz Spitalbehandlung an kardialen Problemen. Die Patientin hatte ca. 100 mg/kg KG *Nerium oleander* zu sich genommen. Anhand dieses Falles wird auch speziell darauf hingewiesen, dass die radioimmunologische Glykosidbestimmung im Serum bei Pflanzenintoxikationen unzuverlässig ist, da das pflanzliche Glykosidgemisch eine andere Affinität und Spezifität gegenüber den verfügbaren Antikörpern (meist gegen Digoxin) hat (84). Gleiche Vorbehalte gelten auch für die Fluoreszenzpolarisationsmethode (Abbott- TDX), obwohl mit dieser Methode über einigermassen verlässliche Glykosidbestimmungen berichtet wurde (18).

Tiere reagieren unterschiedlich auf glykosid- haltige Pflanzen. Die tödliche orale Dosis für Tiere soll um 0,5 mg/kg *Digitalis*-Blätter liegen. Pferde, Schweine, Enten und Katzen sollen besonders empfindlich sein (112), während Rinder sehr resistent gegen *Digitalis* sind, da sie die Glykoside im Magen in unwirksame Verbindungen aufspalten (71).

Natürliche Glykoside kommen bei gewissen Tieren vor. Kröten bilden endogene Glykoside, während Insekten Glykoside exogen aus den Pflanzen aufnehmen (112).

2.3 Arten von Herzglykosiden

Insgesamt sind einige hundert verschiedene herzwirksame Glykoside bekannt. Alle "Herzglykoside" besitzen gemeinsame pharmakologische und chemische Eigenschaften. Pharmakologisch sind sie charakterisiert durch einen positiven inotropen Effekt am Herzen. Chemisch sind sie durch ein Steroidgerüst mit ungesättigtem Lactonring und ätherartig gebundenen Zuckermolekülen charakterisiert.

Unter "Digitalis-Glykosiden" werden streng genommen nur die herzwirksamen Steroide von Digitalis purpurea- und Digitalis lanata-Arten verstanden, also Digoxin, Digitoxin und Gitoxin. Digoxin ist das in der Therapie am weitaus häufigsten verabreichte Digitalis. Digitoxin spielt quantitativ in der Medizin zwar eine geringere Rolle, bei gewissen Patienten (z.B. Niereninsuffizienz) stellt es aber wegen seinen besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften (z.B. hepatische Elimination) eine immer noch wichtige Alternative dar (79).

2.4 Digoxin

Infolge seiner quantitativ und qualitativ herausragenden praktischen Bedeutung konzentriert sich diese Arbeit ausschliesslich auf Digoxin, das in der Schweiz in fünf Spezialitäten im Handel ist, nämlich als Digoxin® MEPHA, Digoxine® NATIVELLE, Digoxine® SANDOZ, Digoxine® STREULI und Lanoxin® WELLCOME (3). Alle diese Präparate sind heute bezüglich gastrointestinaler Absorption gut standardisiert und weisen eine weitgehend gleiche orale Bioverfügbarkeit auf. In der hier aufgearbeiteten Zeitperiode (1966 - 1988) spielt Digoxin® -SANDOZ quantitativ die dominierende Rolle, weshalb die toxikologische Kasuistik auf dieses Digoxinpräparat beschränkt wurde.

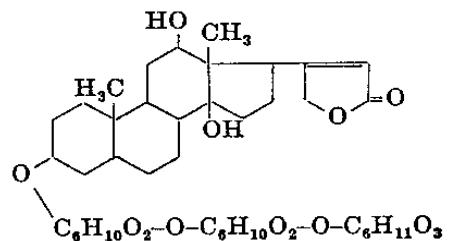
Digoxin® -SANDOZ ist in der Schweiz in folgenden Darreichungsformen erhältlich:

Tabletten zu 0,125 mg in Packungen zu 100 Tabletten;
Tabletten zu 0,25 mg in Packungen zu 30er, 100er und 1000er Packungen;
Tropflösungen zu 0,5 mg/ml in Flaschen zu 10 ml; und
Ampullen (2ml) zu 0,25 mg/ml in Packungen à 5 und 50 Ampullen

2.4.1 Physiko-chemische Eigenschaften von Digoxin

Die chemische Struktur von Digoxin ist in Abb.1 dargestellt.

Abb. 1: _____ Chemische Struktur von Digoxin



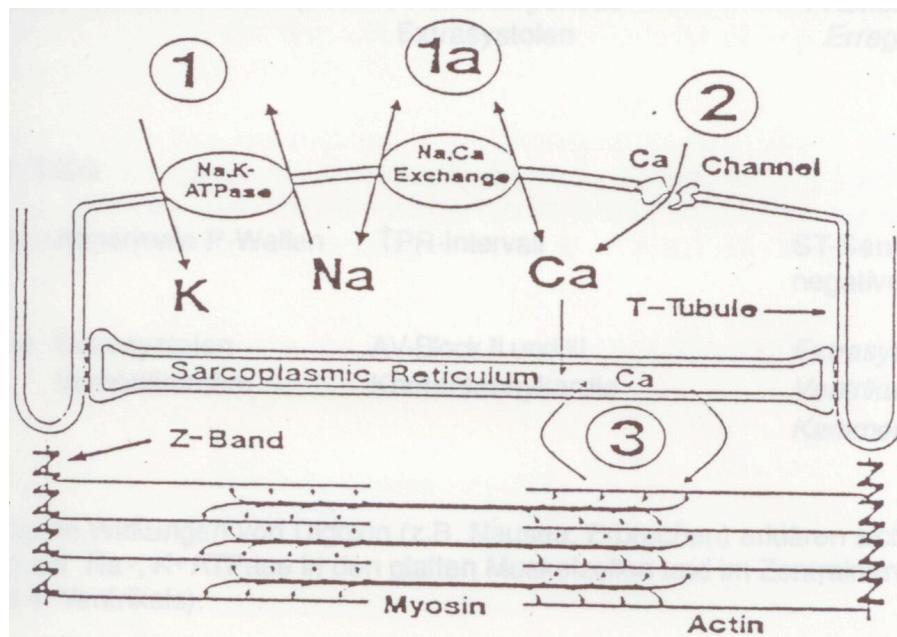
Der Steroidkern und der ungesättigte 5-gliedrige Lactonring in der Position 17 bedingen die pharmakodynamische Aktivität, während die Zuckerreste an der 3-Position für die pharmako-kinetischen Eigenschaften (z.B. Absorption, Art und Geschwindigkeit der Elimination) verantwortlich sind.

2.4.2 Pharmakodynamische Wirkungen von Digoxin

Digoxin bewirkt multiple direkte und indirekte kardiovaskuläre Effekte mit erwünschten und unerwünschten (arrhythmogenen) Konsequenzen.

Auf molekularer Ebene hemmt Digoxin die myokardiale Na^+ , K^+ -ATPase, was mit einer Erniedrigung des intrazellulären Kaliums und einem Anstieg des intrazellulären Natriums einhergeht (Abb. 2, Mechanismus 1). Die erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration bewirkt einen verstärkten Ca^{2+} -Einstrom über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (Abb. 2, Mechanismus 1a). Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration schliesslich bewirkt eine Verbesserung der Kopplung zwischen Myosin und Aktin. Die Folge ist eine Zunahme von Geschwindigkeit und Ausmass der Myokardkontraktion (=positive Inotropie).

Abb. 2: Molekulare Mechanismen der Digoxinwirkung an der Herzmuskelzelle (57)



Es wird zudem diskutiert, dass Digoxin zusätzlich zu den oben beschriebenen Mechanismen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration auch durch direkte Effekte auf Calciumkanäle (Abb. 2, Mechanismus 2) und/oder die Calciumspeicherung im sarkoplasmatischen Retikulum (Abb. 2, Mechanismus 3) beeinflusst (57, 104).

Die elektrischen Effekte von Digoxin auf das kardiale Reizleitungssystem sind teilweise ebenfalls eine direkte Folge der veränderten zellulären Ionenhomeostase. Sie umfassen insbesondere eine Verkürzung des Aktionspotentiales, eine Verminderung des Membranpotentials (Abnahme der intrazellulären K^+ -Konzentration) und in höheren Konzentrationen das Auftreten von oszillierenden und depolarisierenden Nachpotentialen (erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration). Letztere können je nach Ausmass zu ventrikulären Rhythmusstörungen unterschiedlichen Schweregrades (z.B. ventrikuläre Extrasystolen, Kammertachykardie, Kammerflimmern) führen. Dagegen sind die negativ chronotropen (Sinusbradykardie) und negativ dromotropen (verzögerte AV-Ueberleitung) Eigenschaften von Digoxin hauptsächlich durch eine Aktivierung des Vagus bedingt (indirekte Wirkung). In toxischen Dosen aktiviert Digoxin aber auch den Sympathikus, was zu einer erheblichen Tachykardie führen und zu einer weiteren Verstärkung der ektopen Erregungsbildung beitragen kann (57). Die wichtigsten direkten und indirekten Wirkungen von Digoxin auf das kardiale Reizleitungssystem sowie deren Folgen auf das Elektrokardiogramm (EKG) sind in Tabelle 1 zusammengefasst (14, 27, 35, 57, 104, 111).

Tab. 1: Wirkungen von Digoxin auf die elektrischen Herzfunktionen

	Effekte Vorhof	AV-Knoten	Ventrikel Purkinje-System
Direkt	↓ Refraktärperiode ↑ Abnormale Erregbarkeit	↑ Refraktärperiode ↓ Erregungsüberleitung ↑ Abnormale Erregbarkeit	↓ Refraktärperiode ↑ <i>Abnormale Erregungsbildung</i>
Indirekt			
1) Vagal	↓ Refraktärperiode ↓ Sinusknotenfrequenz	↑ Refraktärperiode ↓ Erregungsüberleitung	Keine Effekte
2) Sympathisch (toxische Dosen)	↑ Sinusknotenfrequenz	↓ Refraktärperiode Extrasystolen	↑ <i>Abnormale Erregungsbildung</i>

Effekte auf EKG

1) Früheffekte	Abnormale P-Wellen	↑ PR-Intervall	ST-Senkung negative T-Wellen
2) Progressive Toxizität	Extrasystolen Vorhofflimmern	AV-Block II und III Knotentachykardie	<i>Extrasystolen</i> <i>Ventrikuläre Tachykardie</i> <i>Kammerflimmern</i>

Die extrakardialen Wirkungen von Digoxin (z.B. Nausea, Erbrechen) erklären sich weitgehend durch die Hemmung der Na^+ , K^+ ATPase in den glatten Muskelzellen und im Zentralnervensystem (z.B. Area postrema des 4. Ventrikels).

2.4.3 Pharmakokinetik von Digoxin (79)

Orale Bioverfügbarkeit: Für Digoxin®-Sandoz wurde in einer Studie an gesunden Probanden eine absolute Bioverfügbarkeit von 72 - 83%, mit einem Mittelwert von 78% bei Integration über $t = \infty$ gefunden (10). Die Absorption von Digoxin kann durch gastrointestinale Störungen wie Sprue, Malabsorptionssyndrom, verminderte gastrointestinale Motilität und Anazidität des Magens vermindert sein (35, 27). Andere Autoren stellen diesen Zusammenhang in Frage (45). Auch über die biologische Verfügbarkeit von Digoxin bei Lebererkrankungen liegen widersprüchliche Angaben vor (45).

Die maximale Serumkonzentration wird bei oraler Gabe nach 45 - 60 Min. erreicht (79).

Verteilung: Digoxin wird im Plasma zu 20 - 30% an Eiweisse (v.a. Albumin) gebunden (79).

Die Verteilung von Digoxin geschieht in drei Phasen, wobei in einer **ersten kurzen Verteilungsphase** (0 - 20 Min.) Organe mit einer hohen Durchblutung (Leber, Niere, Herz) eine hohe Digoxinkonzentration

erreichen (5, 35).

In einer **zweiten Phase** von 8 - 10 Stunden wird Digoxin von den stark durchbluteten in die lipidreichen Organe umverteilt (35). Für den praktischen Gebrauch kann angenommen werden, dass die Verteilungsphase 8 Stunden nach Einnahme abgeschlossen ist, und man zu diesem Zeitpunkt einen relevanten Blutspiegel messen kann (106). Nach Poisindex genügt sogar die Zeit von 4 - 6 Stunden (88).

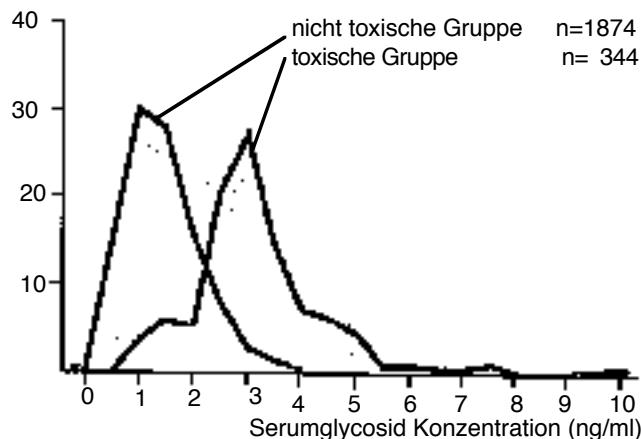
Im Verteilungsgleichgewicht sind die Glykoside im Gewebe angereichert (35). Nach Baselt beträgt die Anreicherung im Vergleich zum Blutplasma im Vorhofmyokard 65 (Mittelwerte), im Ventrikel-Myokard 133, in der Leber 72, im Hirn 32, in Skelett und Niere 128, im Muskel 30 und im Fett 10 (5). 40% der im Organismus befindlichen Menge Glykosid befindet sich in der Skelettmuskulatur (35).

Das **Verteilungsvolumen** beträgt für Digoxin bei gesunden Erwachsenen 5,0 - 7,3 l/kg KG (5, 79). Damit ist bei einem durchschnittlichen Blutvolumen von 80 ml/kg im Gleichgewichtszustand weniger als 1% des Körperdigoxins im Blutkreislauf vorhanden. Neugeborene haben ein Verteilungsvolumen von 10 l/kg, Kinder von 16 l/kg (27). Bei Herzinsuffizienz mit Oedemen ist das Verteilungsvolumen von Digoxin erhöht (79). Bei Niereninsuffizienz und Hyperthyreose ist über erhöhte und verminderte Verteilungsvolumina berichtet worden (62, 79).

Serumspiegel: Die therapeutischen Serumkonzentrationen liegen nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes (Steady-State) zwischen 0,5 - 2,0 ng/L (0,6 - 2,6 nmol/L) (79). Werte im Kapillarblut weichen nicht wesentlich von Werten im Venenblut ab (91). Die starke Ueberlappung von therapeutischen und toxischen Serumspiegeln (Abb. 3) ist Ausdruck der geringen therapeutischen Breite von Digoxin.

Abb 3: Verteilung von therapeutischen und toxischen Serumkonzentrationen von Digoxin bei 2218 Patienten (68).

Patienten %



Speziell problematisch ist die Messung und Interpretation von Digoxinserumsiegeln nach Verabreichung von Digoxin-Antidot (Fab-Antikörper) (40).

Um das Gesamtdigoxin mittels immunologischer Tests zu bestimmen, muss die Bindung des Fab-Antikörpers zuerst aufgebrochen werden. Dies kann am einfachsten durch Hitzedenaturierung des Fab-Ak geschehen. Im proteinfreien Ueberstand kann das Digoxin dann nach den üblichen Methoden (Radioimmunoassay, TDX-Methode) bestimmt werden. Das freie Digoxin muss mittels Dialysieren durch eine semipermeable Membran mittels eines Standardserums abgetrennt werden. Danach kann im Dialysat die Digoxinkonzentration bestimmt werden (98, 107, 46, 52). Eine einfache Methode ist in einer Arbeit von Hursting beschrieben, wo das freie Digoxin mittels Fluoreszenzpolarisierung Immunoassay im proteinfreien Ultrafiltrat, das durch Zentrifugieren gewonnen wurde, gemessen wird (52).

Elimination: Die **extrarenale Dosisfraktion (Qo)** von Digoxin beträgt 0,3 (62), d.h. 70% der Wirksubstanz werden bei gesunden Individuen unverändert über die Nieren ausgeschieden werden. Nach einer Einzeldosis erscheinen innerhalb 7 Tagen ca. 60% des unveränderten Digoxins im Urin und 15% im Stuhl (5). Ca. 7% der im Körper vorhandenen Digoxinmenge unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf (79).

Die **Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2B}$)** von Digoxin beträgt im Durchschnitt 36 Stunden (62, 79). Die renale Elimination erfolgt vorwiegend durch glomeruläre Filtration. Allerdings scheint auch eine aktive tubuläre Sekretion und/oder Reabsorption eine gewisse Rolle zu spielen (61). Dies erklärt möglicherweise die Beobachtungen, dass durch eine Erhöhung der Urinflowrate die renale Digoxinausscheidung gefördert werden kann (16, 60).

2.4.4 Indikationen

Die erwiesene Wirksamkeit von Vasodilatoren (z.B. ACE-Hemmer) bei vielen Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz hat die Indikation für Digoxin neuerdings etwas eingeschränkt (34,104). Digoxin bleibt aber bei rund 25% der herzinsuffizienten Patienten auch bei Sinusrhythmus wirksam. Ein positiver Effekt ist am ehesten bei Patienten mit eindeutigen Symptomen (NYHA III-IV), 3. Herzton und Herzvergrösserung zu erwarten (34). Bei Vorhofflimmern bleibt das Digoxin das Medikament der ersten Wahl.

2.4.5 Uebliche Dosierungen

Erwachsene:

Bei sehr schneller Sättigung werden 0.5 - 1 mg (bis 1.5 mg) langsam intravenös gegeben, gefolgt von Zusatzdosen von 0.25 - 0.5 mg in Intervallen von 4 - 6 Stunden bis zu einer Totaldosis von 1.0 - 1.5 mg i.v.. Diese Verabreichungsform wird nur für Notfälle gebraucht.

Bei schneller Sättigung werden innerhalb von 24 - 36 Stunden 1 - 1.5 mg oral verabreicht, gefolgt von 0,25 mg alle 6 Stunden bis zur kardialen Kompensation der Herzinsuffizienz.

Bei langsamer Sättigung wird nur die Erhaltungsdosis (0.25 - 0.5 mg) verabreicht, wobei dann ein Steady-State-Spiegel erst nach ca. 5 Halbwertszeiten (180 Std. oder 7 1/2 Tagen) erreicht wird (3,14, 35, 59, 90, 99).

Kinder:

Kinder bis zu 10 Jahren erhalten für eine rasche Sättigung oral 0,025 mg/kg KG alle 6 Stunden. Frühgeborene und Säuglinge werden je nach Alter mit anderen Dosen aufgesättigt (3). Nach einem Schema des Kinderspitals Zürich erhalten Kinder, die schnell aufgesättigt werden müssen, oral folgende Tagesdosen, wobei 50% der Totaldosis zu Beginn, dann zweimal 25% der Totaldosis pro 24 Stunden verabreicht werden:

Termingeburten:	3 kg	0.12 mg/24 Std.
	4 kg	0.16 mg/24 Std.

Kinder über 1 Monat:	6 kg	0 . 3 6	m g / 2 4
	Std.		
	10 kg	0.60 mg/24 Std.	
	15 kg	0.60 mg/24 Std.	
	20 kg	0.80 mg/24 Std.	

Die Erhaltungsdosis beträgt für Kinder bis zu 10 Jahren 0,01-0,02 mg/kg KG.

2.4.6 Unerwünschte Wirkungen

Bei therapeutischen Blutspiegeln treten als Nebenwirkungen besonders häufig gastrointestinale Symptome wie Ubelkeit, Nausea und Anorexie, seltener auch Diarrhoe auf. Ebenfalls häufig sind neurologische Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Farbsehstörungen (51). Seltener kommen Neuralgien vor. In der Literatur wird auch über neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen, emotionale Labilität und generalisierte Chorea berichtet (26, 80). Weiter können selten Gynäkomastie, atypische Vaginalabstriche in der Postmenopause, Thrombozytopenie, Eosinophilie und allergisches Hautexanthem vorkommen (78).

Kardial stehen vor allem Herzfrequenz-, Ueberleitungs- und Rhythmusstörungen im Vordergrund. Im EKG besteht oft eine ST-Senkung und eine präterminal negative T-Welle (s.Kap. 2.4.2).

2.4.7 Interaktionen

Wechselwirkungen von Digoxin mit anderen Arzneimitteln sind zahlreich (89). Klinisch besonders wichtig sind die erhöhte Digoxintoxizität bei Diuretika induzierter Hypokaliämie und die Erhöhung der Digoxinkonzentrationen im Serum durch Chinidin (42), Verapamil, Amiodaron, Propafenon, Erythromycin und Tetrazyklinen (24,86, 89).

2.4.8 Risikosituationen

Die übliche Digoxindosis muss bei zahlreichen Krankheitszuständen wegen erhöhter Toxizität reduziert werden. Dazu gehören Patienten mit chronischem Cor pulmonale, koronarer Herzkrankheit (Myokardischämie), Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hyperkalcämie, Hypomagnesiämie) und/oder Niereninsuffizienz. Eine sorgfältige Dosisanpassung ist auch bei älteren Patienten notwendig, da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter abnimmt ohne dass das Serumkreatinin unbedingt ansteigt (erniedrigte Muskelmasse). Die Digoxindosis sollte um etwa denselben Prozentsatz reduziert werden, wie die Kreatinin-Clearance verringert ist. Die Kreatinin-Clearance (Cl Kreat) kann **beim Mann** aus dem Serumkreatinin-Spiegel (S Kreat.) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{Cl}_{\text{Kreat.}} = \frac{(150 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{\text{SKreat} (\mu\text{mol/l})}$$

Bei Frauen ist das Resultat mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

2.5 Toxizität von Digoxin

2.5.1 Mechanismen

Es wird allgemein angenommen, dass die toxischen Wirkungen von Digoxin auf einer Verstärkung der pharmakodynamischen Wirkungsmechanismen (s. Kap. 2.4.2) beruhen. Ein Nachweis für verschiedene "therapeutische" und "toxische" Digoxinrezeptoren konnte bis heute nicht erbracht werden (74).

2.5.2 Vorkommen und prädisponierende Faktoren

Toxische Digoxineffekte treten bei 2 bis 35% der mit Digoxin behandelten Patienten auf (1, 8, 36, 83). In den USA waren 1985 von total 900513 Vergiftungen beim Menschen 1015 durch Herzglykoside verursacht (31). Davon betrafen mehr als die Hälfte (584) Kinder unter 6 Jahren. Die häufigste Vergiftungsursache waren akzidentelle Einnahmen (842 Fälle = 82,2%). In einer anderen Arbeit wird berichtet, dass von 63 Patienten, die Digoxin-Antidot erhielten, die Intoxikation bei 28 auf Suizidversuch, bei 5 auf versehentliche Einnahme, und bei 30 auf die Behandlung einer Herzinsuffizienz mit Digitalis zurückzuführen war (117). 1986 wurde in den USA über 1348 Herzglykosidintoxikationen berichtet (77).

Auf verschiedene Risikofaktoren wurde bereits in den Kapiteln 2.4.7 und 2.4.8 hingewiesen. Die verschiedenen prädisponierenden Faktoren sind in Tabelle 2 nochmals zusammengefasst:

Tab. 2: Prädisponierende Faktoren für die Toxizität von Digoxin (86).

1. Erhöhte kardiale Sensitivität

- Akute Hypoxie
- Elektrolytstörungen
 - Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie
- Respiratorische Alkalose
- Myokardiale Ischämie
 - akut
 - kürzlicher Herzinfarkt
- Erhöhter Sympathikotonus
- Fortgeschrittenes Alter ?
- Elektrische Kardioversion

2. Erhöhung der Digoxinkonzentration im Serum

- Ueberdosierung - (akzidentell oder suizidal)
- Niereninsuffizienz
- Arzneimittelinteraktionen
 - Chinidin, Verapamil, Amiodaron u.a.

Patienten mit vorbestehender kardialer Symptomatik weisen eine bedeutend höhere Inzidenz von schweren toxischen Symptomen auf, was auch bei der Behandlung der Intoxikationen mitberücksichtigt werden sollte (8, 53, 64, 69, 82).

Durch Hypokaliämie und Hyperkalziämie wird die Glykosidtoleranz vermindert. Eine Hypokaliämie ist besonders häufig bei Patienten zu finden, die neben Digoxin auch noch Diuretika erhalten.

Obwohl höheres Lebensalter häufig als Risikofaktor für die Digoxintoxizität genannt wird, so ist unklar, ob dies lediglich der erhöhten Inzidenz von Herzkrankheiten oder einer echten altersabhängigen Zunahme der Digoxinsensitivität zuzuschreiben ist (79).

2.5.3 Symptomatologie

Die Symptomatologie der Digoxinintoxikation kann in drei grosse Hauptgruppen eingeteilt werden (27, 35):

	<u>Häufigkeit</u>
Gastrointestinale Symptome (Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe)	50-60%
Neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Neuralgien, Farbsehstörungen, Halluzinationen, Paranoia, Chorea)	10-15%
Kardiale Symptome (Bradykardie, Blockierungen, Tachyarrhythmie, Kammertachykardie)	ca. 90%

Beim **Herzgesunden** stehen nach Forth (35) **Vorhof und AV-Rhythmus- sowie Ueberleitungsstörungen im Vordergrund**. Ektope ventrikuläre Rhythmusstörungen sind dagegen seltener.

Beim **Herzkranken** sind die **ektopen Kammerrhythmusstörungen allein oder kombiniert mit AV-Ueberleitungsstörungen häufig**. Grundsätzlich kann hier jeder Typ einer Herzrhythmusstörung auftreten.

Nach einer multizentrischen Studie von Smolarz (105) an 90 glykosidvergifteten Patienten traten folgende Herzsymptome auf (82 Patienten mit akuter Intoxikation, 10 Patienten mit Intoxikation im Verlauf der Therapie):

Kammerflimmern	15 Patienten (17%)
Kammertachykardie	13 Patienten (14%)
AV-Block II-III	54 Patienten (60%)
Paroxysmale Vorhofstachykardie	3 Patienten (3%)
VES, Bigeminus, Salven	31 Patienten (34%)
Vorhofflimmern, -flattern	4 Patienten (4%)
Knotenbradykardie	4 Patienten (4%)
Sinusbradykardie	5 Patienten (6%)

In einer Zusammenstellung der Boehringer Mannheim über Digitalis-Antidot wird folgende Aufstellung über die Häufigkeit von Rhythmusstörungen gegeben (22):

Vorhof:	SA-Block, Sinusstillstand	2 - 6%
	Bradykardes Vorhofflimmern	7 - 12%
	Paroxysmale Vorhoftachykardie mit AV-Block	5 - 10%
AV-Knoten:	AV-Frequenzdissoziation	3 - 36%
	Knotenrhythmus (unter 80/Min.)}	
	AV-Tachykardie (über 80/Min.) }	4 - 30%
	AV-Block 1. Grad	14 - 34%
	AV-Block 2. Grades	7 - 20%
	AV-Block 3. Grades	3 - 14%
Ventrikel:	Ventrikuläre Extrasystolen (unifokal, multif.)	16 - 65%
	Bigeminus, Trigeminus	7 - 34%
	Kammertachykardie	1 - 12%
	Kammerflimmern	0 - 4%

In einer Langzeit-EKG-Studie an 26 Patienten, wovon 16 Patienten intoxikiert waren, zeigten 11 Patienten

kardiale Symptome. Im Langzeit-EKG zeigten die intoxikierten Patienten signifikant häufiger ventrikuläre Extrasystolen als die nicht intoxikierten Patienten. Ventrikuläre Salven kamen bei fast der Hälfte der intoxikierten Patienten vor (23).

Elektrolyte:

Kalium: Die Elektrolyte, insbesondere das Kalium, können stark verschoben sein. Man muss hier aber zwischen akuter und chronischer Ueberdosis unterscheiden, ergibt sich doch daraus auch eine wichtige therapeutische Konsequenz.

Bei **akuter Ueberdosierung** kann das Kalium zu Beginn der Intoxikation stark erhöht sein. Ursache ist die Blockade der Na⁺/K⁺-ATPase und ein daraus resultierender zellulärer Kaliumverlust. Nach Bismuth haben Patienten mit hohem Kalium (>5m Eq/l) eine bedeutend schlechtere Prognose als solche mit einem niedrigeren Kalium (< 5m Eq/l) (6, 11).

Im weiteren Verlauf kommt es durch Zunahme der renalen K⁺-Clearance zu einer Hyperkaliurie und einer Hypokaliämie.

Bei **chronischer Ueberdosierung** oder bei vorbehandelten Patienten, insbesondere wenn sie gleichzeitig mit einem Diuretikum behandelt werden, kann das Kalium stark erniedrigt sein. Auch die Hypokaliämie ist ein ernster Risikofaktor (14, 27, 64, 77, 88), da sie die Bindung von Digoxin an die Na⁺/K⁺-ATPase stark erhöht.

In einer Studie, bei der bei 16 unbehandelten und 29 digitalisierten Patienten die Elektrolyte untersucht wurden, konnte bei den einzelnen Elektrolyten keine signifikante Korrelation zu den Blutspiegeln gefunden werden. Der Anstieg des Konzentrationsprodukts (Ca²⁺) x (K⁺) hingegen zeigte eine sehr gute Korrelation zu den toxischen Symptomen. Die Autoren postulieren das Produkt von (Ca²⁺) x (K⁺) als Index für den Schweregrad einer Digitalisintoxikation (6).

Andere Elektrolyte:

Auch andere Elektrolytverschiebungen wie Hypomagnesiämie und Hyperkalziämie sollen bei einer Intoxikation kontrolliert werden, da sie die Digoxintoxizität erhöhen (27).

2.5.4 Letalität

In einer retrospektiven amerikanischen Studie an 5100 digitalisierten Patienten, die bis 4 Wochen nach der Blutspiegelbestimmung beobachtet wurden, wurden folgende Daten erhoben (83):

Digoxin-Blutspiegel (ng/ml)	Zahl der Patienten	Tödl. Verläufe	Mort. Rate innert 4 Wochen (%)
0 Kontrollgruppe ohne Digoxin	1000	20	2.0
0 - 1,0	1366	26	2.0
1,1 - 2,0	3184	159	5.0
2,1 - 4,0	409	36	8.6
4,1 - 6,0	40	3	7.5
>6,0	11	5	50.0

Diese Studie spiegelt vor allem die Verhältnisse bei chronischer Digoxinintoxikation, d.h. die untersuchten Patienten hatten eine vorbestehende Herzkrankheit.

Die Literaturangaben über die Letalität schwanken allgemein zwischen 3% und über 30% der intoxikierten

Patienten (1, 8, 48, 114). Angaben über ausreichend dokumentierte Letaldosen sind in der Literatur aber nicht zu finden. Nach Ellenhorn verteilen sich die Todesfälle auf die folgenden drei Gruppen (27):

- | | |
|--|--------|
| 1. Herzversagen wegen negativem inotropem Effekt | (10%). |
| 2. AV-Ueberleitungsstörungen | (20%). |
| 3. Ventrikuläre Arrhythmien | (70%). |

2.5.5. Toxische Dosen und Serumspiegel

Toxische Dosen: Weder in der Literatur noch in den toxikologischen Handbüchern sind gut belegte Hinweise auf toxische Dosen zu finden. Einzig im Poisindex (88) wird berichtet, dass weniger als 2 mg bei einem Patienten mit Digoxintherapie schon toxische Symptome hervorrufen kann. In einer Arbeit aus der USA werden toxische Dosen, welche zu kardialen Symptomen führen können, mit 5 mg für herzgesunde Erwachsene und 2 mg für Kinder genannt (77).

Allgemein herrscht Einigkeit darüber, dass Kinder ohne kardiale Anamnese, sowie auch Erwachsene mit gesundem Herzen relativ hohe Dosen ohne oder mit erstaunlich leichten Symptomen ertragen (8, 14, 69, 82, 88).

In einer Studie von 26 Fällen mit lebensbedrohlichen Symptomen reichten die eingenommenen Dosen von 10 mg Digoxin als Einzeldosis bis zu therapeutischer Dosierung und zusätzlicher Einnahme von 22.5 mg Digoxin (102).

In einer anderen Studie an 90 schwer intoxikierten Patienten (inklusive Kinder) betragen die Einnahmemengen zwischen 3.0 mg und 40.0 mg (105).

Serumspiegel: In der Literatur wird immer wieder betont, dass zwischen eingenommener Dosis und Serumspiegel eine schlechte, bzw. **keine** Korrelation besteht (8, 28, 82, 85, 101, 105).

Bei Erwachsenen sollen Serumspiegel über 10-15 ng/L schwere Intoxikationen hervorrufen (27, 88). Kinder sollen Digoxinkonzentrationen im Serum bis 10 ng/L und darüber ohne schwere Symptome tolerieren (27).

Bei der Serumspiegelbestimmung ist zu beachten, dass in besonderen Situationen wie Schwangerschaft, Neugeborene, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz und Hypertonie sogenannte "**Endogene Digoxine- Like Factors**" vorkommen, die mit den üblichen immunologischen Tests interferieren und so eine Serumspiegelbestimmung verfälschen können (4, 19, 39, 93, 100).

2.5.6 Therapeutische Massnahmen

Die in Frage kommenden therapeutischen Massnahmen umfassen:

- a) **die primäre Dekontamination:** Emesis, Magenspülung, repetitive Kohlegabe (12, 16, 27, 44, 60, 66, 67, 88).
- b) **die sekundäre Dekontamination:** Forcierte Diurese, evtl. Hämolfiltration (Hämodialyse, Hämoperfusion und Plasmaaustausch sind unwirksam) (20, 27, 32, 38, 58, 65, 76, 88, 96, 97).
- c) **Allgemein medizinische Massnahmen:** Ueberwachung, Elektrolytersatz, antiarrhythmische Therapie (25, 27, 35, 36, 53, 73, 88, 92, 95, 96, 101, 102, 109, 115).
- d) **Fab-Antikörpertherapie:** (1, 9, 13, 17, 21, 22, 30, 31, 36, 40, 41, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 70, 72, 77, 81, 87, 88, 98, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 110, 116, 117, 118, 119).

Eine detaillierte Diskussion der Wirksamkeit und Indikation der einzelnen Therapiemassnahmen findet sich zusammen mit konkreten Therapieempfehlungen bei verschiedenen Schweregraden von Digoxinintoxikationen am Schluss dieser Arbeit in Kapitel 6.

3 Patientendaten und Auswertungsmethodik

In der Zeit von 1966 (Gründung des STIZ) bis 1988 wurde das STIZ 335 Mal wegen einer Intoxikation mit Digoxin^R-Sandoz konsultiert. Wegen anderer Digoxinspezialitäten wurde das STIZ nur in Einzelfällen (total 15 Anfragen mit Rückantwort) angefragt. Um die Arbeit übersichtlich zu gestalten, wurden diese Einzelfälle in der Schlussauswertung nicht mehr berücksichtigt, da sie keine neuen Erkenntnisse lieferten.

Von den 335 Fällen mit Digoxin^R-Sandoz stammten 70 Anfragen von Laien und 265 von Aerzten aus der Praxis oder einem Spital. Von den 265 ärztlichen Anfragen war bei 95 keine Rückantwort vorhanden. Bei 170 Anfragen war eine auswertbare Rückantwort mittels eines standartisierten Fragebogens oder eines Austrittberichtes des Spitals vorhanden. Eine Anfrage betraf eine Tiervergiftung und 38 Anfragen kombinierte Vergiftungen mit verschiedenen Arzneimitteln. So verblieben schliesslich insgesamt 131 auswertbare Vergiftungsfälle beim Menschen mit Digoxin^R-Sandoz.

Tab. 3 : Kasuistik der Digoxinvergiftungen am STIZ 1966 - 1988.

Total Anfragen: 335

70 Laien

265 Aerzte

95 ohne Rückantwort

170 mit Rückantwort

1 Tiervergiftung

38 kombinierte Vergiftungen

131 ausgewertete Vergiftungen mit Digoxin

Die Fälle wurden weiter nach Kindern und Erwachsenen unterteilt. Die Kindergruppe umfasst gemäss üblicher Einteilung des STIZ alle Patienten bis und mit 14 Jahren.

Anhand der Schwere der Symptomatik wurden Dosisgruppen gebildet und die Datenmengen dann für jede Dosisgruppe einzeln ausgewertet. Bei den Kindern wurde die Einnahmemenge nach mg/kg Körpergewicht zugrunde gelegt. Wo das Körpergewicht fehlte, wurde der Wert für die 50. Perzentile des entsprechenden Alters als Berechnungsgrundlage genommen (Gewicht angegeben: 27 Fälle, Gewicht geschätzt: 3 Fälle, Gewicht nicht angegeben: 35 Fälle). Bei den Erwachsenen diente wegen leider mehrheitlich fehlender Angabe des Körpergewichtes die eingenommene Gesamtdosis in Milligramm als Berechnungsgrundlage.

Der Schweregrad der Symptome wurde gemäss einer internen standardisierten Liste des STIZ bewertet:

Symptomlose Fälle	Keine Symptome
Leichte Fälle	Keine lebensbedrohlichen Symptome.
Schwere Fälle	Alle schweren, potentiell lebensbedrohlichen Symptome waren auf Herzrhythmusstörungen zurückzuführen. Um eine mögliche
Beziehung der leichte	zwischen Einnahmemenge, resp. Serumspiegel und Schweregrad Symptome aufzuzeigen, wurden die kardialen Komplikationen in und schwere aufgeteilt (siehe unten).
Tödliche Fälle	Tödlicher Verlauf der Intoxikation.

Die Intoxikationssymptome wurden **qualitativ** in vier Gruppen eingeteilt:

Gastrointestinale Symptome	Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen.
Kardiale Symptome	Die beobachteten Herzrhythmusstörungen wurden nach Smith (104) eingeteilt und nach einem am STIZ üblichen Schema geordnet.
-Leichte kardiale Symptome	Sinustachykardie <160/min, Sinusbradykardie >45/min, isoliertes Vorhofflimmern/ Flattern, AV-Block I.
-Schwere kardiale Symptome	Alle andern Rhythmusstörungen.
Neurologische Symptome	Müdigkeit, Somnolenz, psychische Alterationen, Farbsehstörungen.
Andere Symptome	Elektrolytstörungen, Dehydratation, Hypotonie.

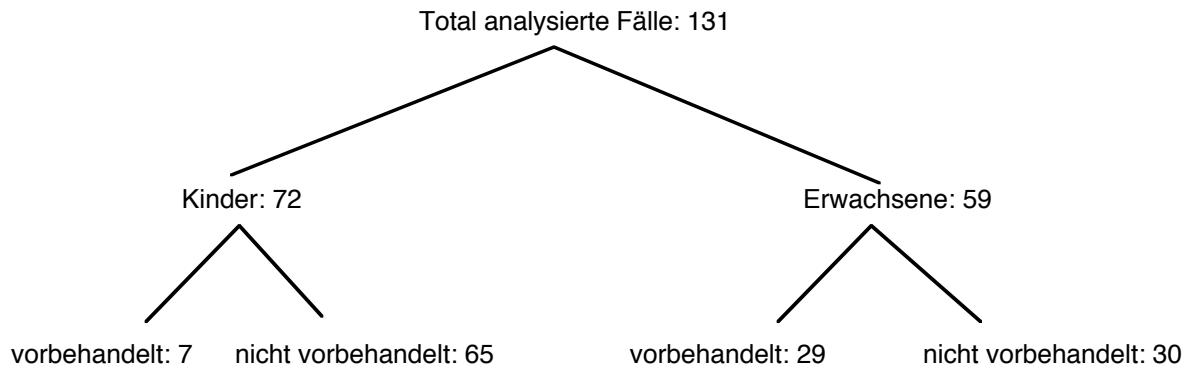
Die therapeutischen Massnahmen wurden in vier Gruppen eingeteilt:

Primäre Giftentfernung	Induzierte Emesis, Magenspülung, Kohle, Laxans.
Sekundäre Giftentfernung Austausch-	Hämoperfusion, forcierte Diurese und Transfusion.
Andere therapeutische Massnahmen	Antiarrhythmische Therapie, Pacemaker, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.
Antikörper Therapie Fällen wurde erhältliche	Therapie mit Fab-Digitalisantikörper (Fab = Fragment antigen binding). Bei den hier ausgewerteten ausschliesslich das in der Schweiz kommerziell Digitalis Antidot BM verwendet.

4 Resultate

4.1 Anzahl Fälle

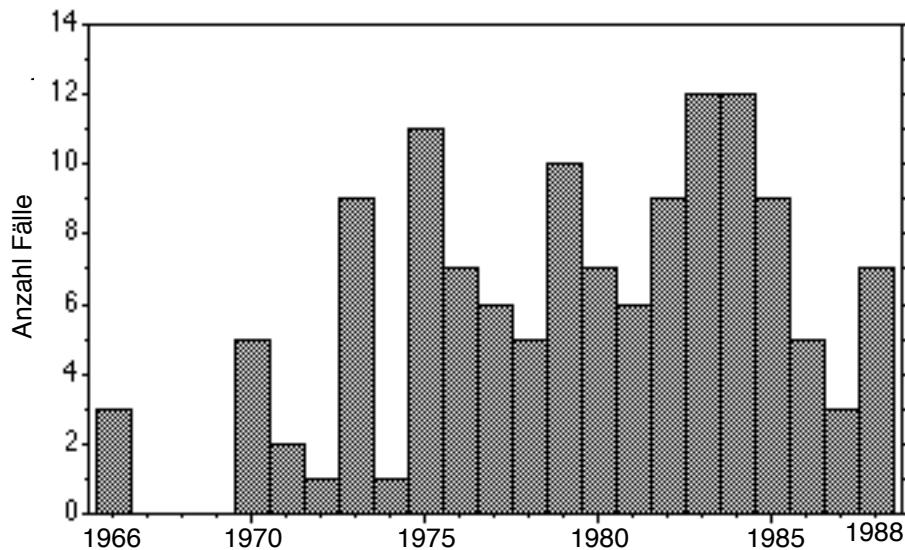
Unter den 131 analysierten Fällen waren 72 Kinder (0 - 14 Jahre). Davon waren 7 mit Digoxin vorbehandelt und 65 nicht mit Digoxin vorbehandelt. Von insgesamt 59 Erwachsenen (17 - 87 Jahre) waren 29 mit Digoxin vorbehandelt und 30 nicht vorbehandelt.



4.1.1 Zeitliche Verteilung der ausgewerteten Fälle

Die Verteilung der ausgewerteten Fälle über die Zeitperiode von 23 Jahren ergibt folgendes Bild:

Abb. 4: Ausgewertete Fälle pro Jahr



Möglicherweise ist die Zahl der Vergiftungsfälle seit 1984 rückläufig, was mit der zunehmenden Einschränkung der Indikation für Digoxin (siehe Seite 10) zusammenhängen könnte. Ob diese Tendenz

tatsächlich der Realität entspricht, werden die nächsten Jahre zeigen.

4.1.2 Geschlechtsverteilung

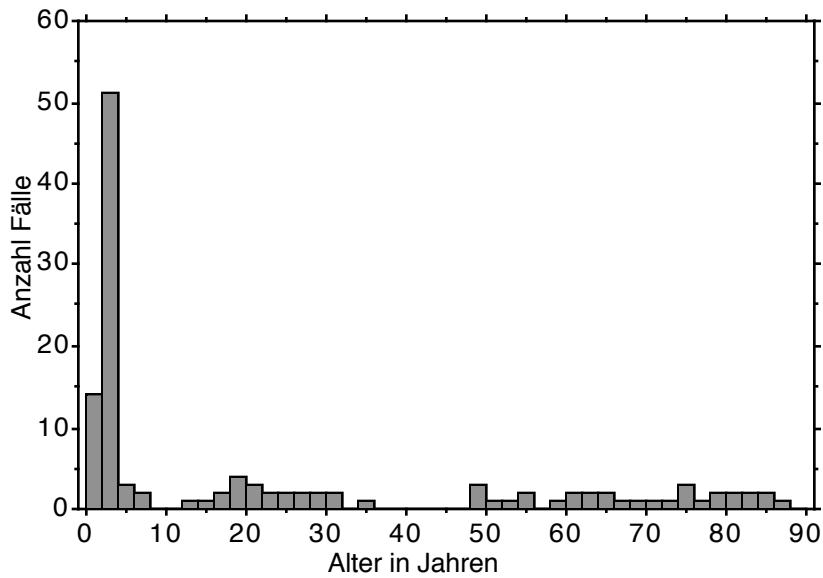
Angabe des Geschlechtes der Patienten erfolgte in 116 (88.6%) der total ausgewerteten 131 Fälle. 56% (65 Fälle) waren weiblichen und 44% (51 Fälle) männlichen Geschlechtes. In den verschiedenen Altersgruppen war die Geschlechtsverteilung wie folgt:

	weiblich	männlich
Kinder:	47.5%, 31 Fälle	52.5%, 28 Fälle
Erwachsene 17 - 35 Jahre:	85.0%, 17 Fälle	15.0%, 3 Fälle
Erwachsene 36 - 87 Jahre :	45.9%, 17 Fälle	54.1%, 20 Fälle

4.1.3 Altersverteilung

Die Altersverteilung ist in Abb. 2 dargestellt.

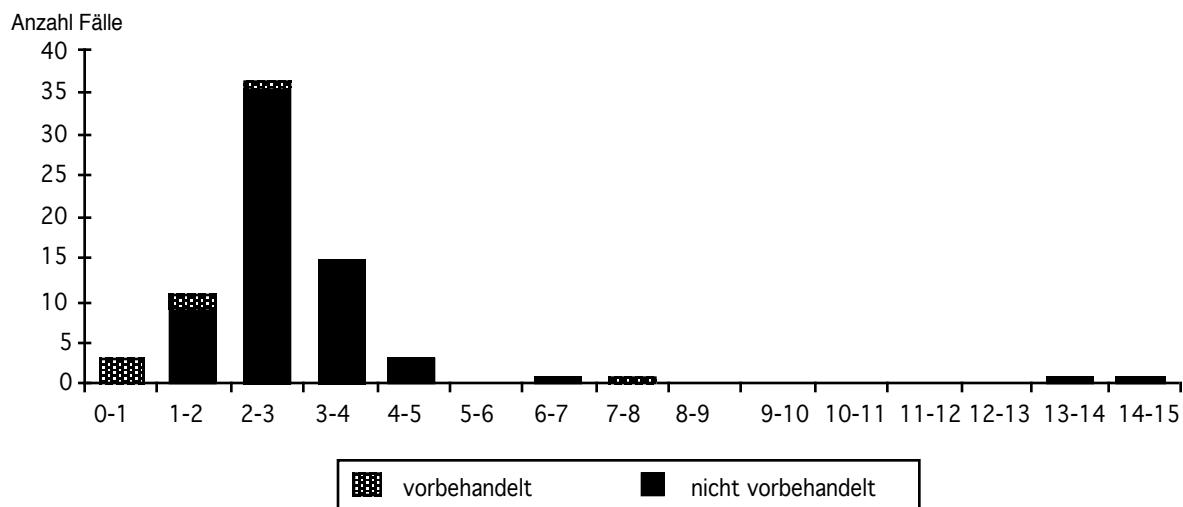
Abb. 5: Altersverteilung aller Fälle



Kinder (0 - 14 Jahre)

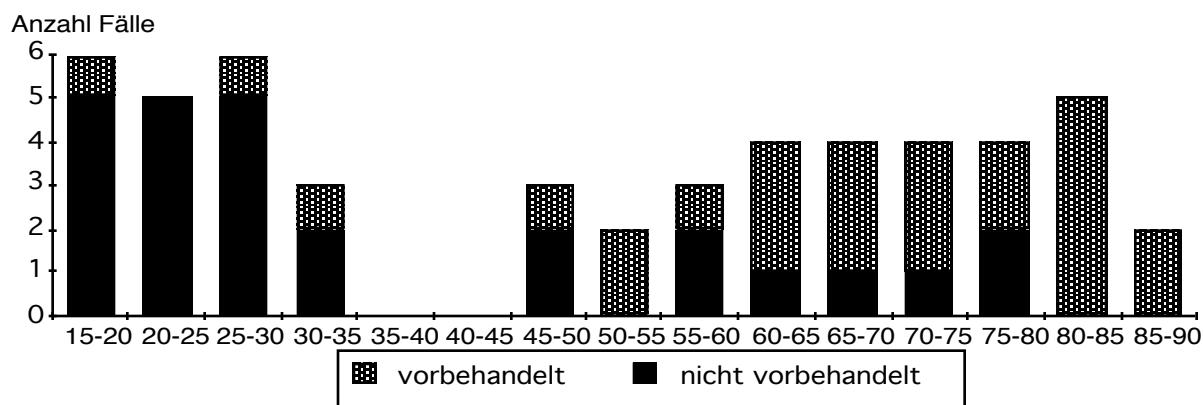
Das mittlere Alter der Kinder betrug 2,7 Jahre. Das jüngste Kind war 9 Tage und das älteste 14 Jahre alt. Die grösste Vergiftungshäufigkeit wurde in der Altersgruppe zwischen 1 - 4 Jahren (77,8%) gefunden. Die umfangreichste Gruppe betraf die 2 - 3 jährigen (42.2%). In 65 von total 72 Fällen (90.2%) waren die Kinder nicht mit Digoxin vorbehandelt (63 akzidentelle, 2 suizidale Einnahmen), während in 7 Fällen zu hohe "therapeutische" Dosen von Digoxin verabreicht wurden.

Abb. 6: Altersverteilung von Kindern mit und ohne Digoxinvorbehandlung



Erwachsene (17-87 Jahre): Das mittlere Alter der Erwachsenengruppe betrug 50,4 Jahre. Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 87 Jahre alt. Bei 8 Fällen fehlte die Angabe des Alters. Wie in Abb. 7 dargestellt, hat die Altersverteilung zwei Maxima, nämlich zwischen 17 - 35 Jahren und zwischen 45 - 87 Jahren. Die jüngere Erwachsenengruppe (17 - 35 Jahre) umfasst ausschliesslich Patienten mit akuter suizidaler Digoxineinnahme (total 20 Fälle; davon 17 (= 85%) ohne Vorbehandlung und 3 (= 15%) mit Vorbehandlung mit Digoxin). Im Unterschied dazu ist die ältere Patientengruppe (45 - 87 Jahre) bezüglich Ursache der Intoxikation heterogener (siehe Kap. 4.3.1) und umfasst 22 (= 71%) mit Digoxin vorbehandelte und 9 (29%) nicht vorbeandelte Patienten. Letztere stellen ausschliesslich akute, meist suizidale Digoxinvergiftungen dar, während bei vorbehandelten Patienten sowohl absolute, wie auch relative Ueberdosierungen (z.B. fehlende Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz) vorkommen (siehe Kap. 4.3.1).

Abb. 7: Altersverteilung von 51 Erwachsenen mit und ohne Digoxinvorbehandlung



4.2 Kinder

4.2.1 Ursache der Intoxikation

Bei den **65 nicht vorbehandelten Kindern** (siehe Kap. 4.1) handelte es sich in 63 Fällen um unfallmässige Einnahmen. Zwei Fälle, ein 13- und ein 14jähriges Mädchen, nahmen Digoxin in suizidaler Absicht ein (Abb. 3). Bei den **7 vorbehandelten Kinder** wurde das Medikament irrtümlich zu hoch dosiert.

4.2.2 Eingenommene Dosis

Die eingenommenen Digoxinmengen schwankten zwischen 0,0026 mg/kg KG und 1,1765 mg/kg KG (Mittelwert: 0,166 mg/kg KG).

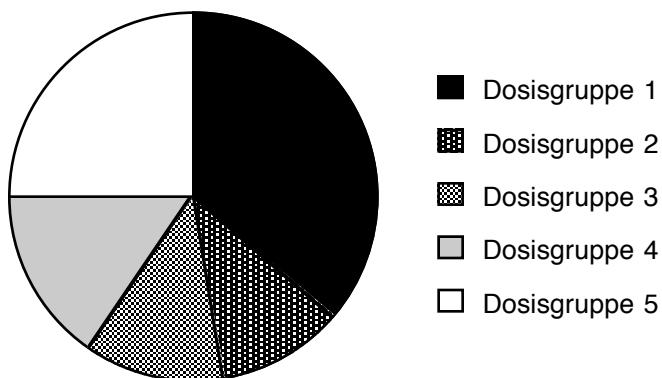
Wegen der geringen Anzahl vorbehandelter Kinder (7 Fälle), wurde in der folgenden Analyse nicht speziell zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Kinder unterschieden.

Zur Korrelation Dosis/Toxische Wirkung wurden alle Kinderfälle in folgende 5 Dosisgruppen eingeteilt.

Dosisgruppen bei Kindern:

Dosisgruppe 1	\leq	0.0625 mg Digoxin /kg KG
Dosisgruppe 2	$0.0626 \leq$	0.1 mg Digoxin /kg KG
Dosisgruppe 3	$0.11 \leq$	0.21 mg Digoxin /kg KG
Dosisgruppe 4	> 0.21	mg Digoxin /kg KG
Dosisgruppe 5	unbekannte Dosis	

Abb.8 : Relative Verteilung der Dosisgruppen bei Kindern.



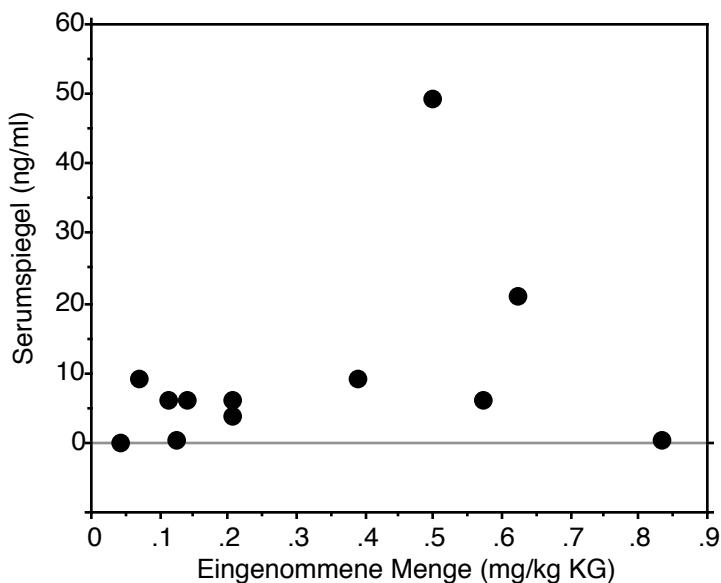
Absolut verteilen sich die Fälle auf die einzelnen Dosisgruppen wie folgt:

	Anzahl Fälle	mittlere Einnahmedosis	Dosisbereich
Dosisgruppe 1	26 (36 %)	0.031 mg/kg KG	0.0026-0.0625 mg/kg
Dosisgruppe 2	8 (11 %)	0.079 mg/kg KG	0.0697-0.0926mg/kg
Dosisgruppe 3	9 (13 %)	0.166 mg/kg KG	0.1111-0.2083mg/kg
Dosisgruppe 4	11 (15 %)	0.548 mg/kg KG	0.2190-1.1765mg/kg
Dosisgruppe 5	18 (25 %)	unbekannt	unbekannt

4.2.3 Serumspiegel

Insgesamt wurde bei 20 gemeldeten Fällen ein Serumspiegel gemessen (27.7% der totalen Kinderfälle). Allerdings konnte lediglich bei 12 Fällen (16.6%) eine Korrelation zwischen eingenommener Menge (mg/kg Körpergewicht) und dem Serumspiegel versucht werden (Abb. 9). Der exakte Zeitpunkt der Blutentnahme nach Intoxikation konnte dabei bei den in Abb. 9 dargestellten Fälle **nicht** zuverlässig eruiert werden.

Abb. 9: Korrelation zwischen eingenommener Digoxinmenge und Serumspiegeln bei 12 Kinderfällen

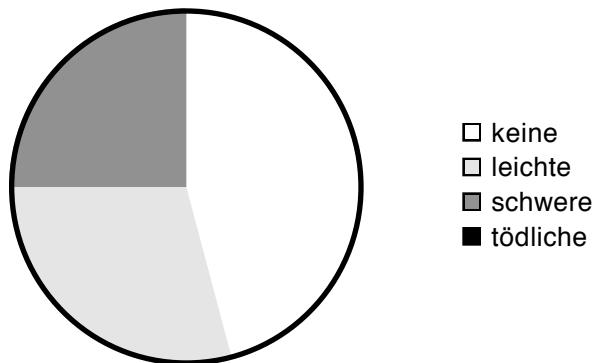


Der höchste gemessene Serumspiegel betrug 49,1 ng/ml bei einem Kind (3- jährig), das insgesamt 7,5 mg Digoxin (0,5 mg/kg KG) eingenommen hatte. Dieses Kind hatte erstaunlicherweise nur leichte Beschwerden wie Nausea, Erbrechen und eine Bradykardie von 60 pro Minute. Es stellt sich deshalb die Frage der Zuverlässigkeit dieses extrem hohen Serumdigoxinwertes.

4.2.4 Symptomatologie

4.2.4.1 Schweregrad und Art der Symptome

Abb. 10: Relative Verteilung der Symptome nach Schweregrad bei Kindern



Absolute Verteilung der Symptome nach Schweregrad:

	Anzahl Fälle	
Keine Symptome	33	(46%)
Leichte Symptome	21	(29%)
Schwere Symptome	18	(25%)
Tödliche Verläufe	0	

Tab. 4: Qualitative Verteilung der beobachteten Symptome

	Anzahl Fälle	
Gastrointestinale Symptome	30	(42%)
Kardiale Symptome	31	(43%)
leicht	13	(18%)
schwer	18	(25%)
Neurologische Symptome	8	(11%)
Andere Symptome	9	(13%)

Die häufigsten Symptome waren gastrointestinaler und kardialer Natur. Kardiale Symptome traten in insgesamt 31 Fällen auf. Das gesamte Spektrum der beobachteten kardialen Symptome ist nach Smith (104) in Tabelle 5 weiter aufgeschlüsselt.

Tab. 5: Kardiale Komplikationen bei Kindern mit Digoxinintoxikationen

Anzahl Fälle mit kardialen Symptomen	31			
Total kardiale Ereignisse	46	= 100%		
Bradykardie/Tachykardie	6/5	13%/11%		
Sinusatriale Arrhythmie	4	9%		
Vorhoftarrythmie	6	13%		
AV-Block I	7	15%		
II	4	9%		
III	0	0%		
AV-Disssoziation	0	0%		
AV-Knotenrhythmus	0	0%		
Ventrikuläre Ersatz-Rhythmen	3	6%		
Asystolie	0	0%		
Nicht differenzierte Rhythmusstörungen	11	24%		

Die verschiedenen kardialen Symptome wurden nach Bewertung des behandelnden Arztes und auf Grund einer internen standardisierten Liste des STIZ in leichte und schwere Rhythmusstörungen (siehe Kap. 3) unterteilt. Nach dieser Bewertungsskala traten leichte Rhythmusstörungen in 13 Fällen auf, während in 18 Fällen ausschliesslich die kardialen Komplikationen für einen schweren Krankheitsverlauf verantwortlich waren (siehe Tabelle 4).

4.2.4.2 Korrelation der Symptomatik mit der eingenommenen Dosis

Die Aufteilung des Schweregrades der Symptome auf die verschiedenen Dosisgruppen ist in folgender Tabelle dargestellt.

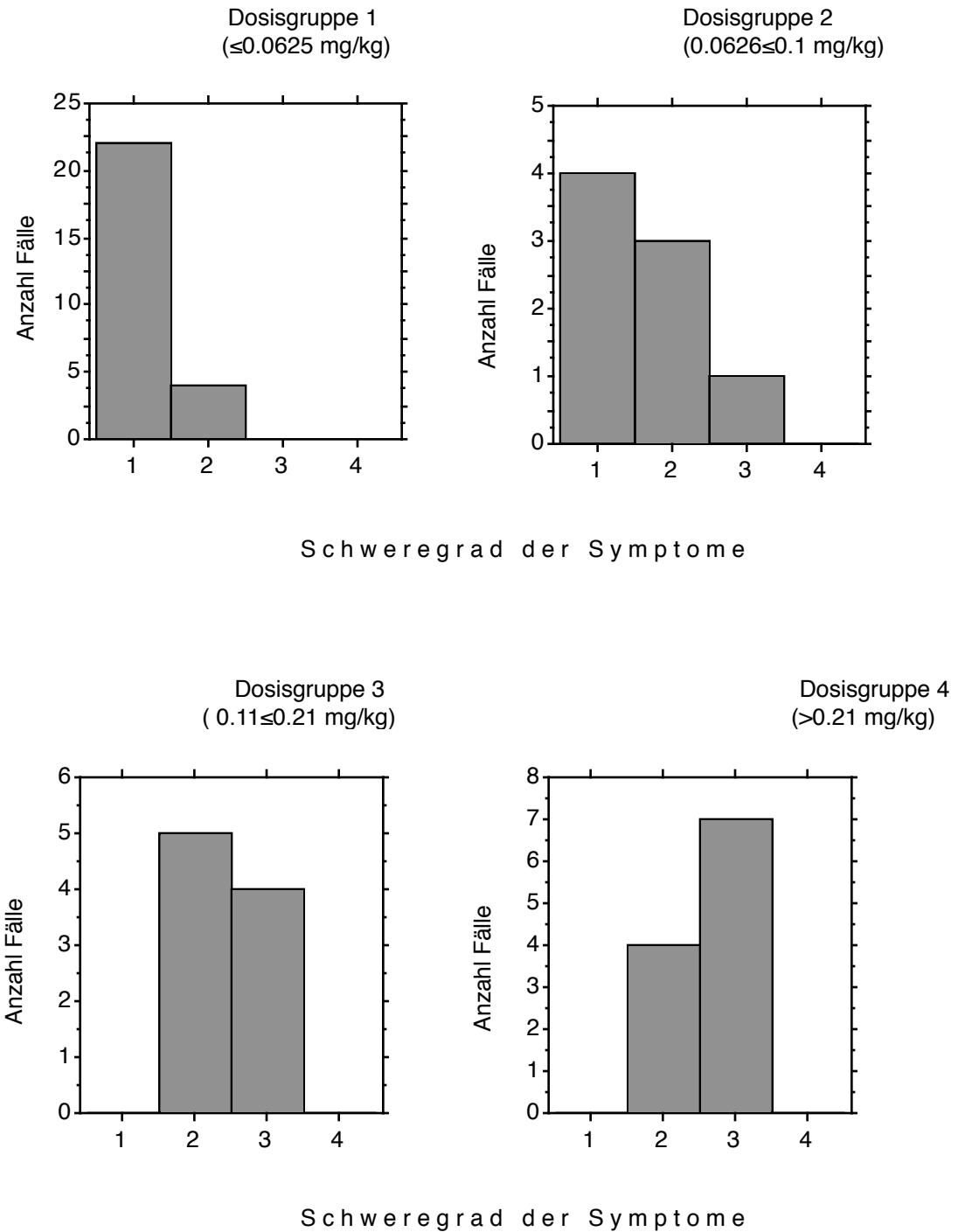
Tab. 6: Schweregrad der Symptome in verschiedenen Dosisgruppen bei Kindern

Digoxindosisbereich (mg/kg KG)	Dosisgruppen					Anzahl Fälle
	1 (≤0.0625)	2 (0.0626≤0.1)	3 (0.11≤0.21)	4 (>0.21)	5 (unbek.Dosis)	
Keine Symptome	22	4	0	0	7	
Leichte Symptome	4	3	5	4		
5						
Schwere Symptome *	0	1	4	7	6	

(*) ausschliesslich kardiale Symptome

Es zeigen sich deutliche Unterschiede im Schweregrad der Symptome zwischen den definierten Dosisgruppen 1 bis 4. Während in der niedrigsten Dosisgruppe keine (= 85% der Fälle) oder lediglich leichte (= 15% der Fälle)Symptome auftraten, so nahmen in den höheren Dosisgruppen die schweren kardialen Symptome stetig zu. Bereits in Dosisgruppe 3 waren keine symptomlose Fälle mehr vorhanden und in Dosisgruppe 4 zeigten 64% aller Patienten schwere kardiale Symptome. Die Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome von der eingenommenen Dosis ist in Abb. 11 nochmals verdeutlicht.

Abb11: Illustration der Abhangigkeit des Schweregrades der Symptome von der eingenommenen Digoxindosis bei Kindern



- 1 Keine Symptome
 2 Leichte Symptome
 3 Schwere (kardiale)Symptome
 4 Tödliche Verläufe

Qualitativ verteilten sich die Symptome wie folgt auf die verschiedenen Dosisgruppen:

		Dosisgruppen					
		1 (≤0.0625)	2 (0.0626≤0.1)	(0.11≤0.21)	3 (>0.21)	4 (unbek. Dosis)	5
Digoxindosisbereich (mg/kg KG)							
Gastrointestinale				Symptome	Anzahl Fälle		
Kardiale Symptome	8	2	3	8	2 2	8	10
leicht		2		2	4	3	2
schwer	0		1	4	7		6
Neurologische Symptome	1		1	3	1	2	
Andere Symptome	1	-		1	3	4	

In den niedrigen Dosisgruppen traten erwartungsgemäss vorwiegend gastrointestinale und leichte kardiale Symptome auf. Mit zunehmender Einnahmemenge kam es zu einer parallelen Zunahme der gastrointestinalen und schweren kardialen Symptome.

4.2.4.3 Korrelation der Symptomatik mit dem Serumspiegel

Zur genaueren Evaluation einer möglichen Korrelation zwischen Serumspiegel und Schweregrad der Symptome wurden die auswertbaren 20 Fälle in 3 Serumspiegelgruppen eingeteilt:

			Anzahl Fälle
Serumspiegelgruppe 1	≤	2 ng/ml*	7 (35%)
Serumspiegelgruppe 2	2.1	≤ 6 ng/ml	6 (30%)
Serumspiegelgruppe 3	>	6 ng/ml	7 (35%)

(*) (1ng/ml = 1.3 nmol/l)

Tab. 7: Verteilung der Schweregrade der Symptome in den drei Serumspiegelgruppen

Serumspiegelgruppen		
1	2	3
Anzahl Fälle		
Keine Symptome	3	0
Leichte Symptome	2	3
Schwere Symptome*	2	4

(* ausschliesslich kardialer Natur)

Im Unterschied zur Korrelation zur eingenommenen Digoxinmenge (siehe Tabelle 6) zeigten die Schweregrade der Symptome keine eindeutige Abhängigkeit vom gemessenen Serumspiegel. Eine noch schlechtere Beziehung ergab sich zwischen Serumspiegel und Art der Symptome, weshalb diese Resultate nicht detailliert dargestellt sind.

4.2.5 Therapie

Unter den total 72 Kinderfällen mit Digoxinintoxikation wurden bei 21 Patienten (29%) keine therapeutischen Massnahmen durchgeführt. Insgesamt 40 Fälle (56%) erhielten eine primäre Dekontamination (siehe Kap.3), wovon 8 Patienten zusätzlich eine spezifische antiarrhythmische Therapie benötigten. Weitere 8 Patienten (11%) wurden ohne primäre Dekontamination lediglich mit "anderen therapeutischen Massnahmen" (siehe Kap. 3) behandelt. Schliesslich wurde bei den verbliebenen 3 Patienten (4%) ausschliesslich eine sekundäre Giftelimination mittels Austauschtransfusion, forciert Diurese oder Hämoperfusion versucht. Eine Antikörpertherapie wurde in keinem Fall durchgeführt.

Die Aufteilung der therapeutischen Massnahmen auf die verschiedenen Dosisgruppen ist in Tabelle 8 detailliert dargestellt.

Tab. 8: Verteilung der therapeutischen Massnahmen in den verschiedenen Dosisgruppen

Digoxindosisbereich Dosis) (mg/kg KG)	Dosisgruppe					(unbek.)
	1 (≤0.0625)	2 (0.0626≤0.1)	3 (0.11≤0.21)	4 (>0.21)	5	
	Anzahl Fälle					
Primäre Giftentfernung 11	11	6	4		8	
Sekundäre 2	Giftentfernung					0 0 0 1
Anderer therap. 5	Massnahmen					2 2 3 4
Fab- AK Anwendung	0	0	0		0	0

Eine primäre Giftentfernung wurde in der Dosisgruppe 4 signifikant häufiger (8 von total 11 Fällen;= 73%) durchgeführt als in der Dosisgruppe 1 (11 von total 26 Fällen = 42%).

Ein Vergleich der Intoxikationsverläufe mit und ohne primärer Dekontamination ergab keine eindeutigen Unterschiede bezüglich Art und Schweregrad der aufgetretenen Symptome. Dies ist für die Dosisgruppen 3 und 4 in Tabelle 9 detailliert zusammengefasst. Von den insgesamt 20 Patienten mit hohen Einnahmemengen erhielten **12 Fälle eine primäre Dekontamination**. All diese Patienten kamen innerhalb 4 1/2 Stunden in Spitalbehandlung. Der Intoxikationsverlauf war bei 5 Patienten (42%) leicht und bei 7 Patienten (58%) schwer.

Von den **8 Fällen ohne primäre Dekontamination** wurden 5 Patienten nach 5 - 11 Stunden ins Spital eingewiesen. Bei 2 Patienten ist die Zeit der Hospitalisation nach Intoxikation nicht bekannt. Ein Patient mit früher Hospitalisation (nach 30 Min, Fall 8) zeigte trotz mittelhoher eingenommener Dosis und fehlender primärer Dekontamination einen leichten Intoxikationsverlauf. Insgesamt waren die leichten und schweren Intoxikationsverläufe gleichmässig (je 50%) verteilt. Als mögliche Ursache für die fehlenden Unterschiede in den Krankheitsverläufen zwischen Patienten mit und ohne primärer Dekontamination kommen ein unterschiedlich starkes initiales Erbrechen und/oder die in beiden Gruppen verschiedenen durchschnittlichen

Einnahmemengen (mit Dekontamination: 0.432 mg/kg KG, ohne Dekontamination 0.267 mg/kg KG) in Frage.

Tab. 9: Fälle der Dosisgruppen 3 und 4 mit und ohne Dekontamination, geordnet nach Einnahmемenge

Fall Nr.	Eingenommene Dosis (mg/kg)	Initiales Erbrechen	Zeit der Hosp. nach Intox.(Min)	Primäre Dekont.	Intoxikationsverlauf
1	.111	ja	180	ja	schwer
2	.125	nein	60	ja	schwer
3	.139	ja	660	nein	leicht
4	.15	ja	-	nein	schwer
5	.152	ja	420	nein	leicht
6	.19	ja	420	nein	schwer
7	.208	ja	90	ja	leicht
8	.208	ja	30	nein	leicht
9	.208	ja	210	ja	leicht
10	.219	ja	120	ja	schwer
11	.25	ja	270	ja	schwer
12	.333	ja	360	nein	leicht
13	.39	ja	300	nein	schwer
14	.463	ja	60	ja	leicht
15	.5	ja	90	ja	schwer
16	.571	ja	-	nein	leicht
17	.625	ja	90	ja	schwer
18	.667	ja	30	ja	leicht
19	.833	nein	180	ja	schwer
20	1.177	ja	240	ja	schwer

4.2.6 Todesfälle

Bei den ausgewerteten Kinderfällen verliefen keine Intoxikationen tödlich.

4.2.7 Fallberichte

Fall-Nr. 21 759: Ein 4 Monate alter Säugling mit Transposition der grossen Gefässe bei Status nach Totalkorrektur, erhielt die perorale Dosis (keine genauere Angabe) intravenös. Er zeigte keine klinischen Symptome, er hatte allerdings schon einen Pacemaker und war beatmet. Der Digoxinspiegel betrug initial 5.86 ng/ml, am nächsten Tag 4.37 ng/ml, und am dritten Tag 1.56ng/ml (Eliminations-Halbwertszeit: 25.1 Stunden).

Fall-Nr. 24 374: Ein 8 Wochen altes Mädchen mit Ventrikelseptumdefekt erhielt an Stelle von Digoxintropfen Digoxintabletten à 0,25 mg. Es nahm abends 1 Tabl. und am darauffolgenden Morgen 2 Tabl. ein. 1 1/2 Std. später musste das Kind massiv erbrechen. Bei Spitäleintritt gegen Mittag hatte das Kind eine Bradyarrhythmie mit AV-Block II, Extrasystolen und deutlicher ST-Senkung. Das Kalium war 6,3 mmol/l. Nach 24 Stunden stellte sich unter parenteraler Ernährung und Kaliuminfusion wieder ein Sinusrhythmus ein.

Fall-Nr. 179 162: Zwei Kinder, weibl. 2jährig und männl. 3jährig, assen auf einer Alp zusammen 20-30 Tabl. Digoxin 0,25 mg, die sie im Rucksack eines Alphirten fanden. 1 - 2 Stunden später trafen die Kinder per Helikopter im Spital ein. Das Mädchen war symptomlos, der Knabe musste auf dem Transport erbrechen. Bei beiden Kindern wurde sofort eine Magenspülung durchgeführt mit anschliessender Gabe von Kohle und Glaubersalz. Das Mädchen blieb stets symptomlos, der Knabe hatte Nausea und eine Bradykardie von 60/Min., aber keine weiteren Rhythmusstörungen. Die Digoxinspiegel betrugen:

1 1/2 Std. nach Einnahme	beim Knaben	38.3 ng/ml,	beim Mädchen	16.4 ng/ml
5-6	"	15.2 ng/ml,	"	4.1 ng/ml
12	"	12.5 ng/ml,	"	3.7 ng/ml
ca.24	"	4.6 ng/ml,	"	2.3 ng/ml
ca.53	"	2.0 ng/ml,	"	1.6 ng/ml

Aus diesen Serumspiegelverläufen lassen sich Eliminationshalbwertszeiten von 13.3 Stunden beim Knaben und 20.4 beim Mädchen errechnen.

Fall-Nr. 1321 834: Ein 2jähriger Knabe nahm am Morgen 20 - 30 Tabl. Digoxin des Grossvaters ein. Er musste den ganzen Tag erbrechen. Der Hausarzt wurde erst gegen Abend konsultiert. Er wies den Patienten ins Spital ein. Der Patient war bei Spitäleintritt wegen beginnender Exsikkose leicht somnolent. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt. Durch parenterale Flüssigkeitszufuhr besserte sich der Bewusstseinszustand rasch. Im EKG fand man eine Sinusarrhythmie mit kurzdauerndem SA-Block.

4.3 Erwachsene

4.3.10 Ursache der Intoxikation

Bei den **30 nicht vorbehandelten Patienten** (siehe Kap. 4.1) war die Intoxikation in 27 Fällen auf suizidale Einnahme und in 3 Fällen auf Verwechslung des Medikamentes zurückzuführen. Von den bezüglich Alter definierten Suizidfällen gehörten 17 (= 63%) der jüngeren (17-35 Jahre) und 7 (26%) der älteren (45 - 87 Jahre) Erwachsenengruppe an. Bei 3 Suizidfällen (11%) war das Alter nicht bekannt.

Bei den **29 vorbehandelten Patienten** ist die Situation komplizierter. In 8 Fällen (28%) handelte es sich ebenfalls um suizidale Intoxikationen. In 7 Fällen (24%) wurde das Medikament verwechselt und bei 5 Patienten (17%) war die Intoxikation die Folge einer zu hohen therapeutischen Dosierung ("relative Ueberdosierung"). Bei den restlichen 9 Patienten (31%) fehlte die Angabe der Ursache.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Intoxikationsursachen in den verschiedenen Altersgruppen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Vorbehandlung der Patienten.

Tab. 10:

Ursachen der	Erwachsenengruppen			Total Fälle
	17-35 Jahre	36-87 Jahre	Alter unbekannt	
Suizidale Einnahmen				
Nicht vorbehandelt	17	7	3	27
Vorbehandelt	3	4	1	8
				Total: 35 (59%)
Verwechslung des Medikamentes				
Nicht vorbehandelt	-	2	1	3
Vorbehandelt	-	7	-	7
				Total: 10 (17%)
Relative Ueberdosierung				
Nicht vorbehandelt	-	-	-	-
Vorbehandelt	-	5	-	5
				Total: 5 (8%)
Ursache unbekannt				
Nicht vorbehandelt	-	-	-	-
Vorbehandelt	-	6	3	9
				Total: 9
	(15%)			
Summe:	20	31	8	59 (100%)

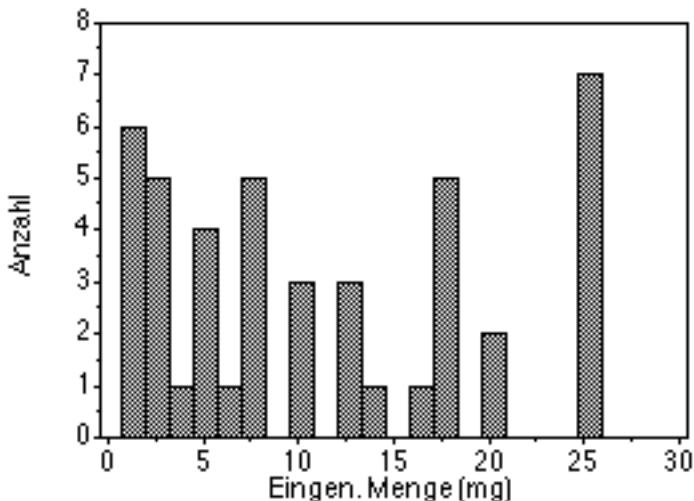
Die Resultate der Tabelle 10 zeigen, dass alle Intoxikationsfälle in der jüngeren Erwachsenengruppe (17-35 Jahre) suizidale Einnahmen darstellen. Dagegen betreffen in der älteren Erwachsenengruppe suizidale Intoxikationen lediglich 11 (=35%) von total 31 Intoxikationen. Nicht unerwartet ist die Mehrzahl der Digoxinintoxikationen bei den älteren Patienten die Folge von falscher Medikamenteneinnahme oder relativer Ueberdosierung, d.h. Einnahme von sog. Normaldosen bei bestehenden Risikofaktoren (z. B. Hypokaliämie, Niereninsuffizienz).

4.3.2 Eingenommene Dosis

Die eingenommene Digoxinmenge schwankte zwischen 0.75 mg und 25 mg (Mittelwert 11.12 mg).

Die absolute Verteilung der Einnahmemengen ist in Abb. 12 dargestellt.

Abb. 12: Verteilung der eingenommenen Digoxinmengen bei Erwachsenen



Zur Korrelation Dosis/Toxische Wirkung wurden alle Erwachsenenfälle in folgende 3 Dosisgruppen eingeteilt.

Dosisgruppen bei Erwachsenen

Dosisgruppe 1	\leq	2.5	mg	(entspricht 10 Tabl. à 0.25 mg)
Dosisgruppe 2	>	2.5	mg	
Dosisgruppe 3		unbekannte Dosis		

Die Gesamtzahl der Fälle verteilen sich auf die Dosisgruppen wie folgt:

	Anzahl Fälle	mittlere Einnahmedosis	Dosisbereich
Dosisgruppe 1	10 (17%)	1.85 mg	0.75 - 2.5 mg
Dosisgruppe 2	34 (58%)	13.85 mg	3.0 - 25.0 mg
Dosisgruppe 3	15 (25%)	unbekannt	unbekannt

Werden die Erwachsenenfälle in **nicht vorbehandelte** und **vorbehandelte** Patienten unterteilt, so ergibt sich folgende Aufteilung in die verschiedenen Dosisgruppen:

	Anzahl Fälle	Nicht vorbehandelte Erwachsene mittlere Einnahmedosis	Dosisbereich		
Dosisgruppe 1	4 (13%)	2.2 mg	1.5	-	2.5 mg
Dosisgruppe 2	23 (77%)	13.9 mg	3.5	-	25.0 mg
Dosisgruppe 3	3 (10%)	unbekannt	unbekannt		
	Anzahl Fälle	Vorbehandelte Erwachsene mittlere Einnahmedosis	Dosisbereich		
Dosisgruppe 1 mg	6 (21%)	1.6 mg	0.75	-	2 . 5
Dosisgruppe 2 mg	11 (38%)	13.6 mg	3.0	-	2 5 . 0
Dosisgruppe 3	12 (41%)	unbekannt	unbekannt		

Beim Vergleich der beiden Dosisgruppen fällt besonders die grosse Anzahl nicht vorbehandelter Fälle in der Dosisgruppe 2 (77%) auf. Dies ist auf die ausschliessliche Zusammensetzung der nicht vorbehandelten Dosisgruppe 2 mit Suizidfällen zurückzuführen, was in Tabelle 11 genauer dokumentiert ist.

Tab. 11: Verteilung der Patienten nach Vorbehandlung, Alter und Intoxikationsursache in den verschiedenen Dosisgruppen

Nicht vorbehandelte Erwachsene

Altersgruppen

	17-35 Jahre	36-87 Jahre	Alter unbekannt
Dosisgruppe 1			
Suizid	1	-	1
Verwechl lung	-	2	-
Dosisgruppe 2			
Suizid	14	7	2
Verwechl lung	-	-	-
Dosisgruppe 3			
Suizid	2	-	-
Verwechl lung	-	-	1

Tab. 11: Fortsetzung

Vorbehandelte Erwachsene

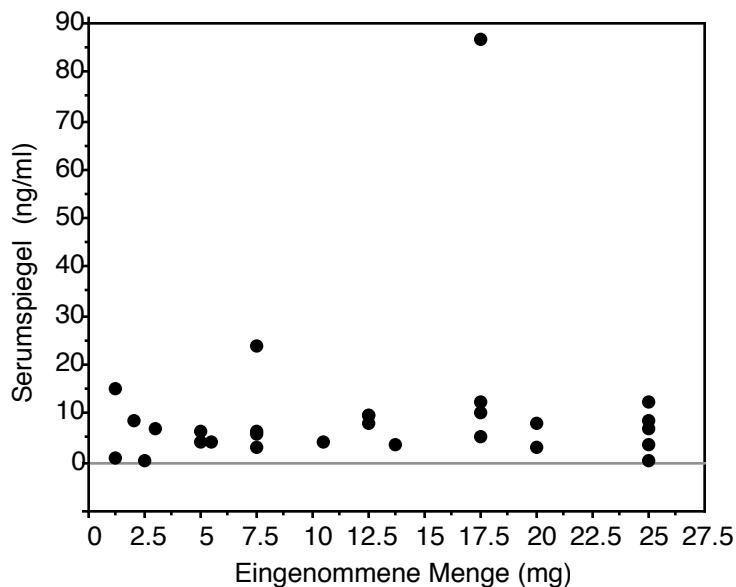
	Altersgruppen		
	17-35 Jahre	36-87 Jahre	Alter unbekannt
Dosisgruppe 1			
Suizid	-	-	
1			
Verwechslung	-		
3	-		
Relative Ueberdosierung	-	-	
Ursache unbekannt	-	1	1
Dosisgruppe 2			
Suizid	3	4	-
Verwechslung	-		
2	-		
Relative Ueberdosierung	-	-	
Ursache unbekannt	-	1	1
Dosisgruppe 3			
Suizid	-	-	
Verwechslung	-		
2	-		
Relative Ueberdosierung	-	5	-
Ursache unbekannt	-	4	1

Von insgesamt 59 auswertbaren Erwachsenenintoxikationen (=100%) sind 35 (=59%) auf suizidale Digoxineinnahme zurückzuführen. Davon befinden sich 30 Fälle (=86%) in der Dosisgruppe 2. Die Anzahl der in suizidaler Absicht eingenommen Digoxintabletten (≥ 0.25 mg) schwankte zwischen 16 bis 100 Tabletten. Tabelle 11 zeigt auch, dass lediglich die nicht vorbehandelten Suizidfälle der Dosisgruppe 2 für einen Altersvergleich der Schweregrade der Symptome herangezogen werden können (siehe Tabelle 14).

4.3.3. Serumspiegel

Insgesamt wurde bei 42 Fällen ein Serumspiegel gemessen (71% der totalen Erwachsenenfälle). Allerdings war bei 15 Fällen die Einnahmемenge nicht bekannt, sodass nur bei 27 Fällen eine Korrelation zwischen Einnahmемenge und Serumspiegel versucht werden konnte (Abb. 13).

Abb. 13: Korrelation zwischen eingenommener Digoxinmenge und Serumspiegel bei 27 Erwachsenenfällen.

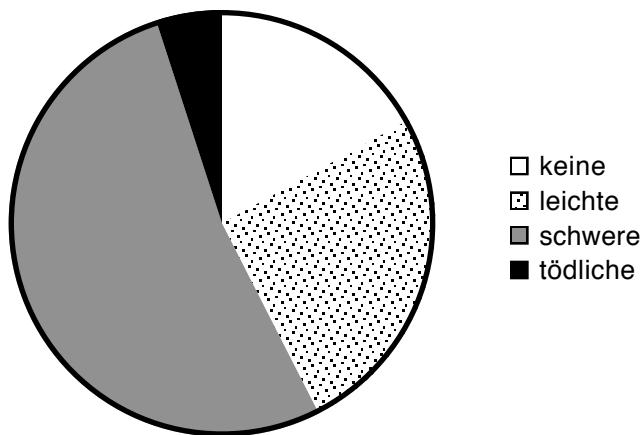


Der höchste gemessene Serumspiegel bei den Erwachsenen betrug 86.7 ng/ml bei einem 49jährigen nicht vorbehandelten Suizidpatienten, der insgesamt 17.5 mg Digoxin eingenommen hatte. Dieser Patient hatte schwere kardiale Rhythmusstörungen und musste mit Fab-Antikörpern behandelt werden. Die Aussagekraft des extrem hohen Serumspiegels bei diesem Patienten ist zweifelhaft, da nicht eruierbar war, ob die Serumspiegelbestimmung vor oder nach Applikation des Antikörpers erfolgte.

4.3.4 Symptomatologie

4.3.4.1 Schweregrad und Art der Symptome

Abb.14: Relative Verteilung der Symptome nach Schweregrad bei den Erwachsenen



Absolute Verteilung der Symptome nach Schweregrad:

	Anzahl Fälle	
Keine Symptome	10	(17%)
Leichte Symptome	15	(25%)
Schwere Symptome	31	(53%)
Tödliche Verläufe	3	(5%)

Tab. 12: Qualitative Verteilung der beobachteten Symptome*

	Anzahl Fälle	
Gastrointestinale Symptome	36	(62 %)
Kardiale Symptome	39	(66 %)
leichte	5	(8%)
schwere	34	(58%)
Neurologische Symptome	13	(22 %)
Andere Symptome	10	(17%)

* Die totale Anzahl beobachteter Symptome ist grösser als die Fallzahl, da viele Patienten mehr als ein Symptom aufwiesen.

Die häufigsten Symptome waren gastrointestinaler und kardialer Natur. Kardiale Symptome traten in insgesamt 39 Fällen auf. Das ganze Spektrum der beobachteten kardialen Symptome ist nach Smith (104)

in Tabelle 13 weiter aufgeschlüsselt.

Tab. 13: Kardiale Komplikationen bei Erwachsenen mit Digoxinintoxikationen

	Erwachsenengruppen					
	17 – 35 Jahre			36-87 Jahre		
Anzahl Fälle mit kardialen Symptomen	16			21		
Total kardiale Ereignisse	33 = 100%			43=100%		
Bradykardie/Tachykardie	6/1 18%/3%			7/3 1 6	%	/
7%						
9% Sinusatriale Arrhythmie	2	6%		4		
Vorhoftsarrhythmie	4	12%		4	9%	
AV-Block I	4	12%		5	12%	
II	3	9%		2	5%	
III	0	-		3	7%	
AV-Dissoziation	1	3%		0	-	
AV-Knotenrhythmus	2	6%		3	7%	
Ventrikuläre Ersatz- Rhythmen	3	9%		7	16%	
Asystolie	0	-		2	5%	
Nicht differenzierte Rhythmusstörungen	7	21%		3	7%	

Die verschiedenen kardialen Symptome wurden nach Bewertung des behandelnden Arztes und auf Grund einer internen standardisierten Liste des STIZ in leichte und schwere Rhythmusstörungen (siehe Kap.3) unterteilt. Nach dieser Bewertungsskala traten leichte Rhythmusstörungen in der jungen Erwachsenengruppe insgesamt 16mal und bei den älteren Patienten 23mal auf. Die schweren kardialen Symptome wurden bei den jüngeren Patienten 17mal und bei den älteren Patienten 20mal beobachtet. Wie bei den Kinderfällen (siehe Kap. 4.2.4.1) waren ausschliesslich die schweren kardialen Symptome für schwere, respektive tödliche Intoxikationsverläufe verantwortlich.

4.3.4.2. Korrelation der Symptomatik mit der eingenommenen Dosis

Betrachtet man im Gesamtkollektiv der Erwachsenen die Aufteilung nach Dosisgruppen, so ergibt sich folgende Verteilung der Schweregrade der Symptome:

n	Dosisgruppe		
	1	2	3
Digoxindosisbereich (mg)	(≤2.5 mg)	(>2.5 mg)	(unbekannte Dosis)
Keine Symptome	7	2	1
Leichte Symptome	2	5	8
Schwere Symptome*	1	24	6
		Anzahl Fälle	

Tödliche Verläufe**

0

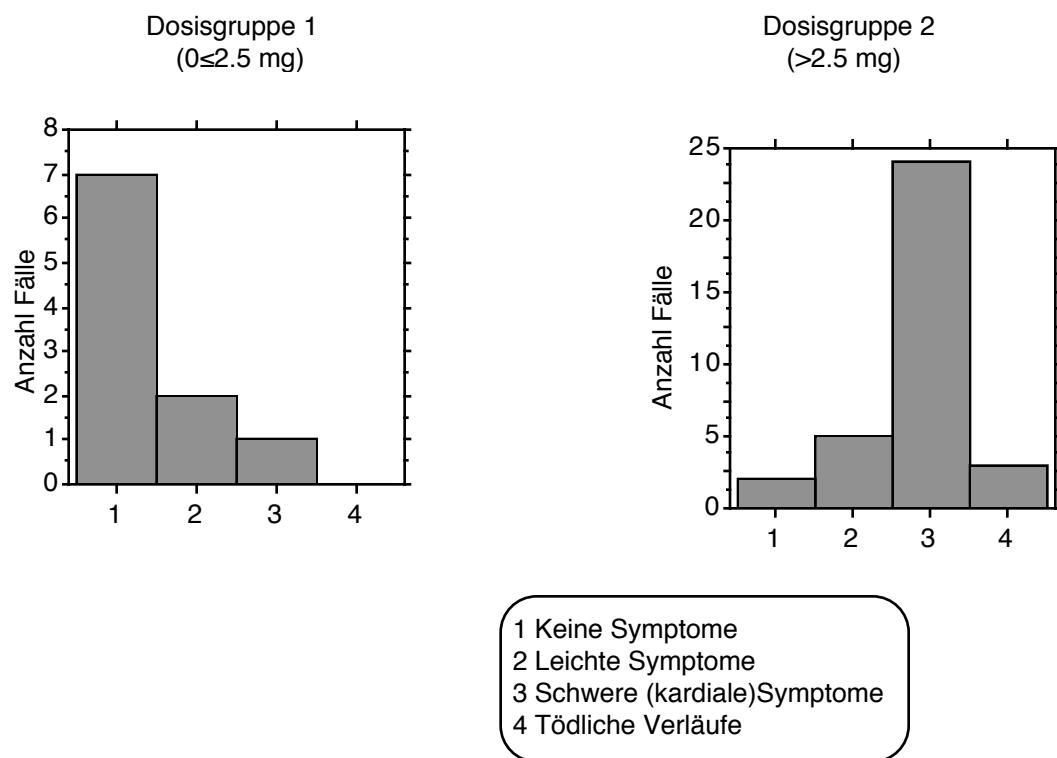
3

0

(*) Ausschliesslich kardiale Symptome.

(**) In allen Fällen waren schwere kardiale Rhythmusstörungen die Todesursache.

Abb.14: Illustration der Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome von der eingenommenen Digoxindosis bei allen Erwachsenen



Um mögliche Risikofaktoren für schwere Intoxikationssymptome, respektive schwere Krankheitsverläufe zu identifizieren, wurde der dosisabhängige Schweregrad der Symptome nach Vorbehandlung und Alter der Patienten weiter aufgeschlüsselt.

Tab.14: Schweregrad der Intoxikationsymptome bei Erwachsenen mit und ohne Digoxinvorbehandlung

Dosisgruppe 1 ($0 \leq 2.5 \text{ mg}$)	Nicht vorbehandelt	Vorbehandelt
	Anzahl Fälle	
Keine Symptome	4	
	3	
Leichte Symptome	-	2
Schwere Symptome*	-	1

Dosisgruppe 2 ($>2.5 \text{ mg}$)	Nicht vorbehandelt	Vorbehandelt
Keine Symptome	1	0
Leichte Symptome	1	0
Schwere Symptome*	2	0

Keine Symptome	2	-
Leichte Symptome	5	-
Schwere Symptome*	15	9
Tödliche Verläufe**	1	2

(*) Ausschliesslich kardiale Symptome.

(**) Todesursache waren in allen Fällen schwere kardiale Rhythmusstörungen.

In beiden Dosisgruppen zeigten die mit Digoxin vorbehandelten Patienten relativ häufiger schwere Intoxikationssymptome. In der **Dosisgruppe 1** blieben alle nicht vorbehandelten Patienten symptomlos, während dies lediglich für 50% der vorbehandelten Patienten zutrifft. In der **Dosisgruppe 2** zeigten keine vorbehandelten Patienten einen leichten oder symptomlosen Verlauf. Alle vorbehandelten Fälle der Dosisgruppe 2 verliefen schwer (82%) oder tödlich (18%). Trotz der geringen Anzahl und der Heterogenität der Fälle unterstützen diese Resultate die Ansicht, dass die vorbehandelten Patienten eine Risikogruppe mit erhöhter Digitalisempfindlichkeit darstellen. Dabei kann nicht beurteilt werden, ob das erhöhte Risiko durch das höhere Alter der vorbehandelten Patienten (siehe Tabelle 11) oder durch die zugrunde liegende Herzkrankheit bedingt ist. Um diese Frage abzuklären, wurden Symptome und Krankheitsverlauf der primär herzgesunden, nicht vorbehandelten jüngeren (14 Fälle) und älteren (7 Fälle) Patienten der Dosisgruppe 2 (siehe Tabelle 11) miteinander verglichen.

Tab. 15: Schweregrad von Symptomen bei nicht vorbehandelten jüngeren und älteren Patienten der Dosisgruppe 2

Erwachsenengruppen

	17-35 Jahre	36-87 Jahre
Anzahl Fälle:	14 ¹	7 ²
Keine Symptome	2 (14%)	-
Leichte Symptome	1 (7%)	2 (29%)
SchwereSymptome*	11 (79%)	4 (57%)
Tödliche Verläufe**	-	1 (14%)

(*) Ausschliesslich kardiale Symptome.

(**) Todesursache waren in allen Fällen schwere kardiale Rhythmusstörungen.

¹ Mittlere Einnahmedosis: 13.3 mg (Bereich: 3.5 - 25 mg).

² Mittlere Einnahmedosis: 16.1 mg (Bereich: 5.0 - 25 mg).

Die Resultate der Tabelle 15 weisen bei vergleichbaren herzgesunden Erwachsenen **nicht** auf eine altersbedingte erhöhte Digoxinempfindlichkeit hin. Das heisst, die in Tabelle 14 festgestellte erhöhte Digoxinempfindlichkeit von vorbehandelten Patienten ist wahrscheinlich auf die vorbestehende kardiale Grundkrankheit und **nicht** auf das höhere Alter der vorbehandelten Patienten zurückzuführen.

4.3.4.3 Korrelation der Symptomatik mit dem Serumspiegel

Zur genaueren Evaluation einer möglichen Korrelation zwischen Serumspiegel und Schweregrad der Symptome wurden die auswertbaren 42 Fälle in 3 Serumspiegelgruppen eingeteilt:

			Anzahl Fälle
Blutspiegelgruppe 1	\leq	4 ng/ml	13 (31%)
Blutspiegelgruppe 2	$4,1 \leq$	6 ng/ml	8 (19%)
Blutspiegelgruppe 3	$>$	6 ng/ml	21 (50%)

Tab. 16: Verteilung der Schweregrade der Symptome in den drei Serumspiegelgruppen

	Serumspiegelgruppen		
	1	2	3
Anzahl Fälle			
Keine Symptome	4	-	1
Leichte Symptome	6	4	2
Schwere Symptome*	3	4	17
Tödliche Verläufe**	-	-	1

(*) Ausschliesslich kardiale Symptome.

(**) Todesursache waren in allen Fällen schwere kardiale Rhythmusstörungen.

Tab. 17: Qualitative Verteilung der beobachteten Symptome in den drei Serumspiegelgruppen

	Serumspiegelgruppen		
	1	2	3
Anzahl Fälle			
Gastrointestinale Sympt.	6(46%)	4 (50%)	16 (76%)
Kardiale Symptome	4(31%)	5 (63%)	20 (95%)
leichte	1 (8%)	1 (12%)	3 (14%)
schwere	3(23%)	4(50%)	17(81%)
Neurologische Sympt.	2(15%)	2 (25%)	7 (33%)
Andere Symptome	1 (8%)	4 (50%)	5 (24%)

Im Unterschied zu den Kinderfällen (siehe Kap. 4.2.4.3) nehmen bei Erwachsenen die Anzahl und der Schweregrad der Symptome bei höheren Serumspiegelwerten eindeutig zu. So zeigten in der Serumspiegelgruppe 3 76% der Patienten gastrointestinale Symptome und 95% der Patienten wiesen kardiale Symptome auf. Schwer und in einem Fall tödliche kardiale Komplikationen traten in der Serumspiegelgruppe 3 bei 81% der Erwachsenen auf.

4.3.5 Therapie

Erwachsene total :

Es wurde bei 25 Fällen (42.4 %) eine primäre und bei 7 Fällen (11.9 %) eine sekundäre Giftentfernung durchgeführt, darunter zweimal eine Hämoperfusion und fünfmal eine forcierte Diurese. Andere medizinische Massnahmen wurden bei 30 Fällen (50.9 %) ergriffen. Antikörper wurden 5 mal (8.5 %) verabreicht.

Nicht vorbehandelte Erwachsene (n = 30)

Primäre Giftentfernung wurde in 19 Fällen (63 %), eine sekundäre Giftentfernung in 3 Fällen (10 %) allgemeinmedizinische Massnahmen in 15 Fällen (50 %) und eine Antikörpertherapie in 1 Fall (3.3 %) durchgeführt.

Vorbehandelte Erwachsene (n = 29)

Primäre Giftentfernung wurde in 6 Fällen (20.7 %), eine sekundäre Giftentfernung in 4 Fällen (13.8%) andere medizinische Massnahmen in 15 Fällen (51.7%) und eine Antikörpertherapie in 4 Fällen (13.8%) durchgeführt.

Die grosse Häufigkeit der primären Giftentfernung bei nicht vorbehandelten Erwachsenen ist auf den grossen Anteil akuter suizidaler Intoxikationen zurückzuführen.

Tab. 18: Verteilung der therapeutischen Massnahmen in den verschiedenen Dosisgruppen

Digoxindosisbereich (mg)	Dosisgruppe		
	1 (≤2.5 mg)	2 (>2.5 mg)	3 (unbekannte Dosis)
Anzahl Fälle			
Primäre Giftentfernung	5	17	3
Sekundäre Giftentfernung	-	6	1
Allgemein medizinische Massnahmen	2	20	8
Antikörpertherapie	-	2	3

In den Dosisgruppen 1 und 2 wurden, trotz höherer Einnahmedosis der Gruppe 2, gleich häufig (50% der Fälle) eine primäre Dekontamination durchgeführt.

Ein Vergleich der Intoxikationsverläufe mit und ohne primärer Dekontamination ergab keine eindeutigen Unterschiede bezüglich Art und Schweregrad der aufgetretenen Symptome. Dies ist für die Dosisgruppe 2 in Tabelle 19 detailliert zusammengefasst. Von den insgesamt 23 Patienten mit hohen Einnahmemengen erhielten **13 Patienten eine primäre Dekontamination**. 8 von 13 Patienten, die eine primäre Dekontamination erhielten, kamen innerhalb von 4 Std. in Spitalbehandlung. 3 Patienten wurden auch später noch dekontaminiert und bei zwei Patienten ist die Latenzzeit nicht bekannt. Der Intoxikationsverlauf war bei 4 Patienten (31%) leicht und bei 8 Patienten (62%) schwer. Ein Patient (8%) starb an der Intoxikation. Die mittlere Einnahmedosis der dekontaminierten Patienten betrug 11.4 mg.

Von den **10 Fällen ohne primäre Dekontamination** kam kein Patient vor 6 Stunden in Spitalbehandlung. Der Intoxikationsverlauf war bei 7 Patienten (70%) schwer und bei 3 Patienten (30%) leicht. Die mittlere Einnahmedosis der nicht dekontaminierten Patienten war 17.2 mg, also deutlich höher als bei den Patienten mit Dekontamination.

Als mögliche Ursache für die fehlenden Unterschiede in den Krankheitsverläufen zwischen Patienten mit und ohne primärer Dekontamination kommt, wie bei den Kindern, ein unterschiedlich starkes initiales Erbrechen in Frage.

Tab. 19: Fälle der Dosisgruppen 2 mit und ohne Dekontamination, geordnet nach Einnahmemenge

Fall Nr.	Eingenommene Dosis (mg)	Initiales Erbrechen	Zeit der Hosp. nach Intox.(Min)	Primäre Dekont.	Intoxikationsverlauf
1	3.5	ja	30	ja	schwer
2	5.0	ja	210	ja	schwer
3	5.0	ja	90	ja	schwer
4	5.0	ja	540	nein	schwer
5	5.5	nein	60	ja	keine Symptome
6	7.5	ja	960	ja	schwer
7	7.5	ja	-	ja	schwer
8	7.5	nein	720	nein	leicht
9	10.0	ja	1440	ja	schwer
10	10.5	ja	240	ja	leicht
11	12.5	ja	-	ja	schwer
12	13.75	nein	-	ja	keine Symptome
13	17.5	ja	1560	nein	schwer
14	17.5	ja	120	ja	schwer
15	17.5	ja	60	ja	schwer
16	17.5	ja	360	nein	schwer
17	17.5	-	60	ja	tödliche
18	20.0	ja	1440	nein	leicht
19	20.0	ja	1320	nein	schwer
20	25.0	ja	7200	ja	leicht
21	25.0	ja	1440	nein	schwer
22	25.0	ja	1020	nein	leicht
23	25.0	ja	2400	nein	schwer

Fab - Antikörpertherapie

Fab-Antikörper wurden therapeutisch bei 5 Erwachsenen eingesetzt. 4 Fälle betrafen mit Digoxin vorbehandelte Patienten, ein Fall einen nicht vorbehandelten Patienten. Alle 5 Fälle zeigten schwere Krankheitsverläufe. Der höchste vor der Antikörpergabe gemessene Blutspiegel betrug 3 Stunden nach der Einnahme 23.8 ng/ml. Der niedrigste Spiegel war 2.7 ng/ml.

Die Indikation für die Antikörper war bei allen Fällen schwere Herzrhythmusstörungen. Die verabreichten Dosen betragen eine Ampulle (2 Fälle), zwei Ampullen (1 Fall), drei Ampullen (1 Fall) und sechs Ampullen (1 Fall) (1 Ampulle = 80 mg Antidot).

Bei allen Fällen wurde über eine schnelle Rückbildung der kardialen Symptome berichtet.

Fallberichte von Patienten mit Antikörpertherapie:

Fall Nr. 199 947: Ein 79jähriger Patient, der früher einmal wegen Schwindel Digoxin eingenommen hatte, nahm aus Ärger über die Ehefrau, die ihm keinen Schnaps mehr geben wollte, 30 Tabl. Digoxin ein. Der Patient wurde 3 Stunden später mit Nausea, Erbrechen und Schwindel ins Spital eingewiesen. Im EKG hatte er eine Bradykardie mit AV-Block I,.0. intermittierendes Vorhofflimmern und Vorhofflimmern sowie ventrikuläre Extrasystolen. Der Digoxinspiegel betrug bei Eintritt 23.8 ng/ml (ca. 4 Stunden nach Einnahme).

Es wurde prophylaktisch ein Pacemaker eingesetzt und Digoxin - Antikörper (Digidot® BM in einer Gesamtdosis von 240 mg verabreicht. Die Rhythmusstörungen verschwanden nach 160 mg Digidot® BM. Der Digoxinspiegel im Serum zeigte folgenden Verlauf: Vor AK-Verabreichung (ca. 8 Stunden nach Einnahme) betrug der Spiegel 16.6 ng/ml; nach AK-Gabe > 39 ng/ml; 7 Stunden nach AK-Gabe > 101 ng / ml.

Fall Nr. 255 564: 83jährige Patientin mit Arthritis urica, mit Zyloric behandelt, worauf sie ein Erythema exsudativum multiforme entwickelte. Weiter litt die Patientin an einer hypertensiven Herzkrankheit und an einer renal bedingten Anämie bei Niereninsuffizienz. Die Patientin wurde mit Hämatemesis, Diarrhoe und Somnolenz bei unklarer Aetiologie ins Spital eingewiesen. Es wurde bei therapeutischer Digoxinverabreichung ein Digoxinspiegel von 7.03 ng/ml gefunden, im EKG hatte die Patientin einen AV-Block II und Repolarisationsstörungen.

Darauf wurde beschlossen, AK zu verabreichen. Das Digidot® BM wurde hier prolongiert über 5 Stunden, alle Stunden 1 Amp. à 80 mg verabreicht, total also 480 mg. Während der Infusion der 3. Ampulle wurde die Patientin langsam wacher und der AV-Block II ging in einen AV-Block I über, allerdings immer noch alternierend mit AV-Block II. Nach 5 Stunden und 5 Ampullen alternierte der AV- Block I mit Sinusrhythmus. Die Patientin konnte nach Sanierung von pflegerischen Problemen wieder ins Pflegeheim entlassen werden.

4.3.6 Todesfälle

Bei den ausgewerteten Fällen zeigten 3 Erwachsene (= 5% aller Erwachsenenfälle) einen tödlichen Verlauf. Zwei dieser Patienten waren mit Digoxin vorbehandelt, einer war nicht vorbehandelt.

Fallberichte der Todesfälle nach Digoxinintoxikation:

Fall-Nr. 30 876: Ein 87 Jahre alter, wegen einer Herzinsuffizienz vorbehandelter Patient nahm in suizidaler Absicht 6 mg Digoxin ein. Er verstarb infolge therapieresistenter Herzrhythmusstörungen in einer Asystolie.

Fall-Nr. 208 701: Ein 65 jähriger, kardial nicht vorgeschädigter Patient nahm in suizidaler Absicht 17.5 mg Digoxin ein. Er verstarb kurze Zeit nach Spitäleintritt, unmittelbar nach der Magenspülung, an einem akuten Herzstillstand.

Fall-Nr. 121 317: Eine 68jährige, wegen Herzinsuffizienz vorbehandelte Patientin, nahm insuizidaler Absicht 25 mg Digoxin ein. Es wurde keine primäre Giftelelimination durchgeführt, dagegen aber eine Hämoperfusion eingeleitet. Bradykarde Herzrhythmusstörungen wurden mit Atropin behandelt. Wegen Zunahme der Herzrhythmusstörungen (Knotenersatzrhythmus) wurde trotz Antikoagulation ein Pacemaker eingelegt. In der Folge trat ein Drainage bedürftiger Perikarderguss auf. 39 Stunden nach Einnahme trat eine Asystolie auf, die trotz Elektrokonversion nicht mehr behoben werden konnte.

4.3.7 Weitere Fallberichte

Fall-Nr. 216 536: 74jähriger Patient mit hämodialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, renaler Hypertonie, hypertensiver Kardiopathie mit Status nach Vorhofflimmern und renaler Anämie. Die Ehefrau des Patienten verwechselte die Medikamente und gab dem Patienten 3mal täglich 1 Tabl. Digoxin à 0,25 mg. Der Patient wurde wegen Nausea und Erbrechen mit Verdacht auf Digoxin-Intoxikation ins Spital eingewiesen. Der Patient hatte im EKG einen AV-Block I, eine Hyperkaliämie (5,5 mmol/l) und einen Digoxinspiegel von 5,16 ng/ml. Der Patient wurde nur überwacht und im normalen Turnus hämodialysiert, worauf sich der Blutspiegel folgendermassen entwickelte:

2. Hospitalisationstag: vor Dialyse 5,62 ng/ml; nach Dialyse 4,69 ng/ml,

6. Hospitalisationstag: 2,66 ng/ml.

Der Patient konnte beschwerdefrei entlassen werden. Der Fall belegt, dass die Hämodialyse zur Therapie einer Digoxin-Intoxikation unwirksam ist.

Fall-Nr. 206 541: 31jährige depressive Patientin nahm suizidal 70 Tabl. Digoxin à 0,25 mg ein. Kurze Zeit später erfolgte der Spitäleintritt, wo eine ausgedehnte Magenspülung durchgeführt wurde. Als einziges Symptom trat Uebelkeit auf. Der Digoxinspiegel war initial 15,6 ng/ml, fiel dann aber rasch auf 2,1 ng/ml (Zeiten der Blutspiegelabnahme nicht bekannt). Der Fall zeigt, dass aussagekräftige Blutspiegelbestimmungen erst nach Abschluss der Verteilungsphase (ca. 8 bis 10 Stunden) erhalten werden.

Fall-Nr. 89 647: Ein mit Digoxin vorbehandelter erwachsener Patient (Alter unbekannt) nahm 100 Tabletten Digoxin à 0.25 mg in suizidaler Absicht ein. Er wurde ca. 6 Stunden nach Tabletteneinnahme mit massivstem Erbrechen ins Spital eingewiesen. Dort wurde trotzdem eine Magenspülung durchgeführt. Kardial zeigte der Patient eine Bradykardie, AV-Block I, abwechselnd mit AV-Ersatzrhythmus. 20 Stunden nach Intoxikation zeigte der Patient einen totalen AV-Block und ventrikuläre Extrasystolen in Salven. Der Digoxinspiegel war am zweiten Hospitalisationstag 6.87ng/ml und am siebenten Hospitalisationstag 1.3ng/ml. Am zweiten und dritten Hospitalisationstag wurde je ein Mal eine Hämoperfusion mit Aktivkohle durchgeführt.

Fall-Nr. 76 865: Ein 18-jähriger nicht vorbehandelter Patient nahm in suizidaler Absicht insgesamt 70 Tabletten Digoxin à 0.25 mg ein. Zwei Stunden später musste der Patient erbrechen. 9-10 Stunden nach Intoxikation kam der Patient in Spitalbehandlung, wo er immer noch erbrechen musste. Er war leicht benommen, hatte einen unsicheren Gang und hatte Bauchschmerzen. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine Bradyarrhythmie, die mit Atropin behandelt wurde. Initial hatte der Patient eine Hyperkaliämie von 7 mmol/l, weswegen eine forcierte Diurese eingeleitet wurde. Weiter wurde dem Patienten Cholestyramin über eine Duodenalsonde verabreicht (36 g/24h). Der Digoxinspiegel fiel folgendermassen: 22 Std. nach Einnahme Digoxinserumspiegel 10.4 ng/ml; 53 Std. nach Einnahme 7 ng/ml; 70 Std. nach Einnahme 3.5 ng/ml; 94 Std. nach Einnahme 1.6 ng/ml.

Fall-Nr. 228 138: Ein 19-jähriger Patient nahm suizidal 17.5 mg Digoxin ein. Er hatte Erbrechen und schwere kardiale Symptome (AV-Block II, AV-Knotenersatzrhythmus, Bradykardie von 32). Sein Serumspiegel betrug 26 Std. nach Intoxikation 5.31 ng/ml und 35 Std. nach Intoxikation 4.22 ng/ml. Nach 67 Stunden betrug sein Spiegel noch 2.1 ng/ml.

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

Bei den im Zeitraum zwischen 1966 und 1988 ausgewerteten 131 Monointoxikationen mit Digoxin am Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (STIZ) handelt es sich um 72 Kinderintoxikationen und 59 Intoxikationen bei Erwachsenen.

Auffälligerweise war die Intoxikationshäufigkeit trotz der zunehmenden Indikationseinschränkung für Digoxin in den letzten Jahren nicht stark rückläufig. Es bleibt abzuwarten, ob sich eine allfällig rückläufige Tendenz seit 1984 (Abb. 4) in der Zukunft tatsächlich bestätigen wird. Ueber die absolute Häufigkeit der Intoxikationen mit Digoxin lässt sich aus den analysierten Spontanmeldungen keine definitive Aussage machen. In der Literatur schwanken die Häufigkeitsangaben in einem Bereich zwischen 1,8 und 35% (1, 8).

Die ausgewerteten 131 Fälle des STIZ wurden nach Alter in Kinderfälle (0 bis 14 Jahre) und Erwachsenenfälle (>14 Jahre) aufgeteilt, wobei die Erwachsenengruppe noch einmal in jüngere Erwachsene (17 - 35 Jahre, 20 Fälle), und ältere Erwachsene (36- 87 Jahre, 31 Fälle) unterteilt wurde.

Bei allen drei Gruppen wurde noch nach mit Digoxin vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten unterschieden. Bei der jüngeren Erwachsenengruppe handelte es sich ausschliesslich um Patienten mit akuter suizidaler Einnahme. Bei der älteren Erwachsenengruppe waren die Ursachen der Intoxikationen heterogener. Bei den vorbehandelten Patienten kamen sowohl akute meist suizidale Intoxikationen, wie auch relative Ueberdosierungen, d.h. fehlende Dosisanpassung in Risikosituationen (siehe Kap. 2.4.8) vor.

5.2 Kinderfälle

5.2.1 Toxizität von Digoxin bei Kindern

Die 72 ausgewerteten Kinderfälle umfassten 65 nicht mit Digoxin vorbehandelte Kinder (63 unfallmässige Einnahmen und 2 suizidale Einnahmen) (siehe Abb. 6). Bei den 7 vorbehandelten Kindern handelte es sich um irrtümliche Ueberdosierungen. Bei der Gesamtheit der Kinder traten in 46% keine, in 29% leichte und in 25% schwere kardiale Symptome auf. Kein Kinderfall verlief tödlich.

Bezüglich Qualität der aufgetretenen Intoxikationssymptome traten neurologische Symptome bei 11% der untersuchten Fälle auf, was gut mit den Angaben in der Literatur (10 - 15%) übereinstimmt (27, 35). Auch die Häufigkeit von gastrointestинаlnen Symptomen (42%) liegt in der Nähe der erwarteten Inzidenz (50 - 60% gemäss 27, 35). Die Inzidenz von kardialen Symptomen dagegen liegt bei unseren Fällen mit 43% im Vergleich mit den in der Literatur genannten Zahlen von 90% (27, 35) bedeutend niedriger. Als mögliche Gründe für diese Diskrepanz kommen in Frage, dass unser Kollektiv viele leichte Vergiftungen enthält, die in der Literatur häufig nicht berücksichtigt werden, und/oder dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um fast ausschliesslich herzgesunde Kinder handelt, die für kardiale Symptome bedeutend weniger anfällig sind als herzkrank Kinder (8, 14, 69, 82, 88).

Die häufigsten kardialen Symptome bei Kindern waren AV-Block I (15% aller kardialen Symptome), Bradykardie (13%) und Vorhofsarrhythmien (13%).

Die Kinderfälle wurden nach der Schwere der Symptome in 5 Dosisgruppen eingeteilt (Tabelle 6). In der ersten Dosisgruppe ($\leq 0,0625$ mg/kg, n=26) traten in 85% keine und in 15% leichte Symptome auf. Bei keinem einzigen Fall wurden schwere Symptome beobachtet (Tabelle 6). Auch in der Dosisgruppe zwei ($0,0626 \leq 0,1$ mg/kg, n=8) verlief nur 1 Fall schwer. Bereits in der Dosisgruppe 3 ($0,11 \leq 0,21$ mg/kg, n=9) zeigten aber **alle** Fälle Intoxikationssymptome (56% leichte, 44% schwere Symptome).

In der höchsten Dosisgruppe ($>0,21$ mg/kg, n=11) schliesslich traten in 64% schwere kardiale Symptome auf. In der Literatur sind Angaben über sogenannte "toxische Dosen" nur im Poisindex (77, 88) zu finden. Danach kann die Einnahme von 2 mg Digoxin bei gesunden Kindern zu kardialen Symptomen führen. Diese Dosis würde bei 2 - 3jährigen Kindern schätzungsweise 0,16 mg/kg KG entsprechen, also nach unserer Einteilung in die Dosisgruppe 3 fallen, welche in 44% der Fälle schwere kardiale Symptome zeigte (Tabelle 6). Unsere Analyse stimmt daher gut mit der Angabe im Poisindex überein. Eine schlechte Korrelation ergab sich zwischen Serumspiegel und dem Schweregrad der Symptome (Tabelle 7), was ebenfalls mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt (8, 28, 82, 85, 101, 105).

5.2.2 Konsequenzen für die Therapie

Die analysierten Daten weisen daraufhin, dass Einnahmedosen von bis zu 0,0625 mg/kg KG bei herzgesunden Kindern gut ertragen werden und deshalb keiner Therapie bedürfen. Im Dosisbereich von 0,0626 - 0,1 mg/kg KG sollte eine einmalige Kohlegabe zur Absorptionsverminderung genügen. Allenfalls sollte eine repetitive Kohlegabe erwogen werden. Die Induktion der Emesis ist meistens unnötig und potentiell gefährlich (siehe dazu Kap. 6.3). Erst bei einer Dosis von über 0,1 mg/kg KG sollte eine vollständige gastrointestinale Dekontamination diskutiert werden. Dabei muss stets berücksichtigt werden, dass Emesis und Magenspülung infolge Vagusreizung bradykarde Rhythmusstörungen auslösen können (siehe dazu Kap. 6.3). Eine ärztliche Überwachung ist zudem notwendig. Wenn die Einnahmemenge über 0,21 mg/kg liegt, sollte das Kind kardial überwacht (Monitoring) und bei Bedarf antiarrhythmisch behandelt werden. Fab-Antikörper sind bei Kindern nur bei extrem schweren Intoxikationen notwendig und mussten in unseren Fällen nie verabreicht werden.

5.3 Erwachsenenfälle

5.3.1 Toxizität von Digoxin bei Erwachsenen

Die 59 Intoxikationen bei Erwachsenen teilten sich in 30 nicht mit Digoxin vorbehandelte und 29 mit Digoxin vorbehandelte Patienten auf. Von den 30 nicht vorbehandelten Patienten gehörten 17 in die Gruppe der 17 - 35jährigen und 9 zu den 36 - 87jährigen. Bei den restlichen 4 Patienten blieb das Alter unbekannt.

Die mit Digoxin vorbehandelten Patienten stammten erwartungsgemäss zum grossen Teil (22 Fälle) aus der älteren Erwachsenengruppe. Nur 3 Fälle gehörten der jüngeren Erwachsenengruppe an. In der jüngeren Erwachsenengruppe stellten zudem alle Intoxikationen suizidale Einnahmen dar, wohingegen in der älteren Erwachsenengruppe suizidale Intoxikationen nur in 35% der Fälle vorkamen. Die Mehrzahl der Digoxin-Intoxikationen bei den älteren Erwachsenen waren die Folge von falscher Medikamenteneinnahme oder relativer Überdosierung.

Bei der Gesamtheit der Erwachsenen traten in 17% keine, in 25% leichte und in 53% schwere Symptome auf. Drei Fälle (5%) verliefen tödlich. Die qualitative Aufteilung der Symptome war vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Zahlen: Gastrointestinale Symptome 62% (Literatur 50 - 60%), kardiale Symptome 66% (Literatur ca. 90%), neurologische Symptome 22% (Literatur 10 - 15%) (27, 35). Die kardialen Symptome wurden wie bei den Kindern nach Smith (104) in Tabelle 13 weiter aufgeschlüsselt. Bei den älteren und den jüngeren Erwachsenen waren Bradykardien das häufigste Symptom (16% bzw. 18%). Bei den jungen Erwachsenen waren die beiden nächsthäufigen kardialen Ereignisse Vorhoftsarrhythmien und AV-Block I (je 12%). Bei den älteren Patienten waren ventrikuläre Arrhythmien mit 16% gleich häufig wie die Bradykardie, gefolgt von AV-Block I (12%). Die jüngeren Erwachsenen waren mit Ausnahme von 3 Patienten alle herzgesund. Dagegen wurden die älteren Patienten zu mehr als der Hälfte wegen vorbestehender Herzkrankheit mit Digoxin vorbehandelt.

Zur weiteren Analyse der Dosis/Wirkungsbeziehung wurden die Erwachsenenfälle zusätzlich in drei Dosisgruppen aufgeteilt, welche dann noch einmal in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten unterteilt wurden. In der **ersten Dosisgruppe** ($\leq 2,5$ mg) verliefen bei den nicht vorbehandelten Patienten alle Fälle symptomlos (Tabelle 14). Bei den vorbehandelten Patienten dagegen waren nur bei der Hälfte der Fälle keine Symptome zu verzeichnen (Tabelle 14). Zwei Fälle verliefen mit milden Symptomen und ein Fall verlief schwer, obwohl die mittlere Einnahmedosis mit 1,58 mg tiefer war als bei der nicht vorbehandelten Gruppe (2,25 mg).

In der **zweiten Dosisgruppe** ($> 2,5$ mg; mittlere Einnahmedosen: nicht vorbehandelt = 13,95 mg, vorbehandelt = 13,64 mg; (n=34)), verliefen auch bei den nicht vorbehandelten Patienten mehr als die Hälfte der Fälle schwer (65%). Nur zwei Patienten zeigten keine Symptome (9%). Fünf Fälle (22%) verliefen leicht und ein Fall (4%) tödlich. Bei den vorbehandelten Patienten verliefen in dieser Dosisgruppe alle Fälle schwer (9 Fälle = 82%) oder tödlich (2 Fälle = 18%).

Unsere Resultate stimmen einigermaßen mit den wenigen Angaben über toxische Dosen in der Literatur überein (77, 88). Für die mit Digoxin vorbehandelten Patienten wird berichtet, dass weniger als 2 mg (entspricht Dosisgruppe 1) zu toxischen Symptomen führen kann. Bei nicht vorbehandelten Erwachsenen kam es ab 5 mg (= Dosisgruppe 2) zu kardialen Symptomen (77, 88).

Zur Klärung der Frage, ob die erhöhte Digoxin-Toxizität bei den vorbehandelten Patienten durch das höhere Alter oder die vorbestehende Herzkrankheit zusteht, suchten wir zwei vergleichbare Gruppen, bei der sich diese Frage untersuchen liess. Dies traf für die jüngeren und älteren Erwachsenen mit rein suizidalen Intoxikationen der Dosisgruppe 2 zu. Wie aus Tabelle 15 vermutet werden kann, weisen vergleichbar herzgesunde Erwachsene wahrscheinlich keine rein durch das Alter bedingte erhöhte Digoxin Empfindlichkeit auf. Das heisst, die in Tabelle 14 gefundene erhöhte Digoxin Empfindlichkeit von vorbehandelten Patienten ist wahrscheinlich auf die vorbestehende kardiale Grundkrankheit und nicht auf das höhere Alter der vorbehandelten Patienten zurückzuführen. Dies könnte bedeuten, dass höheres Alter allein keinen gefährlichen Risikofaktor für die Digitalistoxizität darstellt.

Im in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv wurde eine Mortalität der Digoxin-Intoxikationen von 2,3% (n=3) gefunden. Dabei betrafen alle Todesfälle Erwachsene und zwar zwei (=6,6%) mit Digoxin vorbehandelte Fälle und einen (3,3%) offensichtlich herzgesunden Patienten. Die Letalität der Digoxin-Intoxikation wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Die Angaben schwanken zwischen 3 - 30% (1, 8, 48, 83, 114).

Bei unseren Patienten war die Todesursache in einem Fall eine Asystolie trotz Intensivtherapie. Ein Patient verstarb nach Magenspülung bei vorher regelmässigem Puls an einem akuten Herzstillstand, welcher möglicherweise auf einen Vagusreiz durch die Magenspülung zurückzuführen war. Beim dritten Patienten wurde trotz grosser Einnahmemenge (25 mg) keine primäre Giftelimination, dafür aber eine Hämoperfusion durchgeführt, was aus heutiger Sicht sicher als inadäquate Therapie beurteilt werden muss. Es traten in der Folge multiple Komplikationen auf und der Patient verstarb 39 Stunden nach Einnahme an einer Asystolie.

Die Einnahmedosen waren bei den beiden vorbehandelten Patienten 6 mg und 25 mg. Beim nicht vorbehandelten Patienten war die Dosis 17,5 mg.

Nach der Literatur sind die meisten Todesfälle auf ventrikuläre Arrhythmien wegen ektoper Reizbildung, AV-Ueberleitungsstörung und Kreislaufversagen zurückzuführen.

Serumspiegel

Im Unterschied zu den Kinderfällen nahm bei den Erwachsenen der Schweregrad der Intoxikationsverläufe parallel zum Serumspiegel zu. So zeigten in der Serumspiegelgruppe 3 ($> 6 \text{ ng/ml}$, n=21) 81% der Erwachsenen schwere kardiale Symptome, während dies bei den Patienten in der Serumspiegelgruppe 1 ($\leq 4 \text{ ng/ml}$, n=13) nur in 23% der Patienten der Fall war (siehe Tabelle 16).

5.3.3 Konsequenzen für die Therapie bei Erwachsenen

5.3.3.1 Nicht vorbehandelte Erwachsene ohne vorbestehende Herzkrankheit

Da bei keinem der Patienten in der Dosisgruppe 1 ($\leq 2,5 \text{ mg}$) Symptome auftraten (siehe Tabelle 14), ist nach akuter peroraler Einnahme von 2,5 mg Digoxin bei herzgesunden Patienten wahrscheinlich keine Therapie erforderlich. Diese Aussage bleibt aber wegen der kleinen Fallzahl und mangelnder Literaturangaben unsicher und es empfiehlt sich daher, zumindest einmalig Kohle zur gastrointestinalen Absorptionsverminderung zu verabreichen.

Ab 2,5 mg (mehr als eine Zehnerschachtel) soll eine primäre Dekontamination durchgeführt werden und Kohle repetitiv (z.B. 20 - 30 g alle 4 Std.) verabreicht und der Patient überwacht werden.

Bei höheren Dosen sollte der Patient dauermonitorisiert werden. Bei sehr hohen Dosen sollte Digitalis Antidot bereitgestellt werden (nur in den Universitätsspitälern und im STIZ erhältlich). Bezüglich genauer Indikation und Anwendung der Digitalisantikörper siehe Seiten 54 bis 61.

5.3.3.2 Vorbehandelte, herzkranke Erwachsene

Bei akuter Ueberdosierung sollten alle Patienten dekontaminiert und intensiv überwacht werden. Zudem ist repetitiv Kohle zu verabreichen und, falls die akute Dosis über 2,5 mg beträgt, sollte unbedingt der Antikörper bereitgestellt werden. Bei chronischer Ueberdosierung soll der Blutspiegel notfallfähig gemessen und der Patient kardial gut überwacht werden. Die Bereitstellung der Antikörper muss hier von der klinischen Situation (schon manifeste Rhythmusstörungen) und dem Blutspiegel abhängig gemacht werden. Bezüglich genauer Indikation und Anwendung der Digitalisantikörper siehe Seiten 54 bis 61.

6 Therapieempfehlungen

Aufgrund der vorliegenden Fallanalyse und den Angaben in der Literatur ergibt sich unter Berücksichtigung des Patientenalters (Kinder, resp. Erwachsene), der Einnahmedosen, des kardialen Status und der Schweregrade der Symptome, folgende differenzierte Anwendung der zur Verfügung stehenden Therapiemassnahmen:

6.1 Keine Therapie notwendig

Herzgesunde Kinder (0 - 14 Jahre) mit akuten Einnahmedosen unter 0,0625 mg/kg KG Digoxin. Zur Sicherheit sollte der Puls über mindestens 8 Stunden (Abschluss der Verteilungsphase) kontrolliert werden. Bei Unklarheit über die tatsächlich eingenommene Dosis sollten die für die höheren Einnahmedosen empfohlenen Massnahmen durchgeführt werden.

6.2 Alleinige Verabreichung von Aktivkohle: Einmalig oder repetitiv

A) Herzgesunde Kinder (0 - 14 Jahre) mit akuten Einnahmedosen zwischen 0,0626 und 0,1 mg/kg KG.

B) Herzgesunde Erwachsene (ab 15 Jahren) mit akuten Einnahmedosen unter 2,5 mg Digoxin.

Die einmalige initiale Verabreichung von Aktivkohle ist eine bewährte Massnahme zur Verminderung der gastrointestinalen Absorption von Digoxin (27, 66, 88, 109).

Die Dosierung der Aktivkohle folgt dem Standardschema, das für alle akuten Vergiftungen gilt: Kinder 1 - 2 g/kg KG, Erwachsene 30 - 100 g. Zur beschleunigten Ausscheidung des an Aktivkohle gebundenen Digoxins sollte zusätzlich einmal Glaubersalz verabreicht werden (Kinder 0,25 g/kg KG, Erwachsene 15 - 20 g). Da Digoxin innerhalb 1 - 2 Stunden grösstenteils aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert wird (siehe Kapitel 2.4.3), sollte die initiale Kohlegabe innerhalb der ersten Stunde nach Digoxin-Einnahme erfolgen. Aber auch spätere Verabreichung von Aktivkohle ist noch wirksam, da ein Teil des Digoxins einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt (44).

Repetitive Kohlegabe: In einer Arbeit wird berichtet, dass der enterohepatische Kreislauf des Digoxins bis zu 30% und mehr der eingenommenen Dosis betragen kann (44). Dieses entero-hepatisch rezirkulierende Digoxin (und Metabolite) kann durch wiederholte Verabreichung von Aktivkohle (z.B. 20 - 50 g alle 4 - 6 Std.) oder von Cholestyramin (z.B. 4 g alle 4 - 6 Std.) gebunden und damit die Elimination von Digoxin (und Metaboliten) aus dem Körper beschleunigt werden (12, 27, 44, 66, 88, 109). Zum Beispiel zeigte eine Arbeit an gesunden Freiwilligen, dass die Digoxin-Clearance von intravenös verabreichtem Digoxin durch Gabe von 225 g Aktivkohle um 47% erhöht werden konnte, und die Halbwertszeit dadurch von $36,5 \pm 11,8$ Std. auf $21,5 \pm 6,5$ Std. sank (67). In einem "Letter" wird über eine Senkung der Halbwertszeit bei einem akut Intoxizierten mit multipler Gabe von Kohle auf 14 Std. berichtet (12). Schliesslich konnte in einer weiteren Arbeit bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz und chronischer Digoxin-Intoxikation durch Gabe von 4 g Cholestyramin alle 4 Std. die Halbwertszeit von initial 75,5 auf 19,9 Std. gesenkt werden (44). Ein Laxans (Glaubersalz) sollte nur einmal initial verabreicht werden, da wiederholte Verabreichung von Glaubersalz zu Elektrolytstörungen führen und damit die Digoxin-Toxizität verstärken kann (27, 88).

Eine Induktion von Emesis ist in den hier zur Diskussion stehenden Dosisbereichen nicht notwendig, da Kohle allein genügend aktiv ist, um das Digoxin im Gastrointestinaltrakt zu binden. Meistens erfolgt zudem ein spontanes Erbrechen (= häufigste toxische Digoxinwirkung). Schliesslich reizt die Emesisinduktion wie auch die Magenspülung den Vagus, was eine Digoxin-induzierte Bradykardie oder sogar AV-Ueberleitungsstörungen verstärken, resp. erst auslösen kann (Antidot: Atropin 0,5 - 2,5 mg i.v.). Wegen des in der Regel gutartigen Intoxikationsverlaufes in diesem Dosisbereich sollte das zusätzliche Risiko der Emesisinduktion oder gar der Magenspülung nicht eingegangen werden.

6.3 Vollständige primäre Dekontamination

Eine vollständige primäre Dekontamination schliesst Emesisinduktion, resp. Magenspülung und anschliessend die repetitive Kohlegabe ein (siehe Kapitel 2.5.6). Alle diese Massnahmen sollten erwogen werden bei:

- A) Herzgesunden Kindern (0 - 14 Jahre) mit akuten Einnahmedosen über 0,1 mg/kg KG Digoxin.**
- B) Herzgesunden Erwachsenen (ab 15 Jahren) mit akuten Einnahmedosen über 2,5 mg Digoxin.**
- C) Herzkranken Erwachsenen (ab 15 Jahren) mit Digoxinvorbehandlung und zusätzlicher akuter Ueberdosierung (alle Dosisbereiche).**

Im Zentrum der therapeutischen Massnahmen steht auch in diesen Fällen die initiale und repetitive Kohlegabe (siehe Kap. 6.2). Vorgängige Induktion von Emesis ist nur indiziert, wenn kein spontanes Erbrechen erfolgte.

Eine Magenspülung sollte nur bei massiver akuter Ueberdosierung erwogen werden. Beide Massnahmen, Emesis und Magenspülung, sind wegen der Vagusreizung in der Literatur umstritten (27, 64, 88, 109). So rät beispielsweise der Poisindex von einer Emesis ab (88) und eine andere Arbeit betrachtet die Emesis sogar als kontraindiziert (64). In jedem Falle sollte vor der Induktion von Emesis und vor einer eventuellen Magenspülung Atropin bereitgestellt oder bei Tendenz zu Bradykardie bereits prophylaktisch (0,5 mg i.v.) verabreicht werden. Obwohl in der Literatur bis heute kein eindeutiger Fall von durch die Magenspülung induzierter Asystolie publiziert wurde, so darf die Gefahr der Verstärkung, resp. Auslösung von vagalen (parasympathomimetischen) Rhythmus-störungen bei Digitalis-Intoxikation nicht unterschätzt werden. Tatsächlich könnte ein Todesfall dieser Analyse möglicherweise durch eine durch die Magenspülung induzierte Asystolie verursacht worden sein (Fall-Nr. 208 701).

Schliesslich sei nochmals darauf hingewiesen, dass in der vorliegenden Fallanalyse ebenfalls kein Nutzen der primären Dekontamination festgestellt werden konnte. Dies traf sowohl für die Kinder (Tabelle 9) als auch die Erwachsenenfälle (Tab. 19) zu, wobei die mittlere Einnahmedosis bei den nicht-dekontaminierten Erwachsenenfälle erst noch höher war (ca 17,2 mg) als bei den dekontaminierten (ca. 11,4 mg) Erwachsenenfälle. Obwohl diese Resultate die Unwirksamkeit nicht beweisen, so relativieren sie doch die Wirksamkeit der primären Dekontamination bei Digoxin-Intoxikation erheblich.

6.4 Sekundäre Dekontamination

Die sekundäre Dekontamination schliesst alle möglichen Massnahmen ein, die zu einer beschleunigten Elimination von Digoxin aus dem Blutplasma beitragen können (siehe Kapitel 2.5.6). Davon ausgenommen ist die Anwendung von spezifischen Antikörpern, die im Kapitel 6.6 genauer besprochen wird.

Kurz zusammengefasst lässt sich sagen, dass keine der üblichen Methoden, wie forcierte Diurese (16, 27, 88), Hämodialyse (32, 96), traditionelle Hämoperfusion (27, 38, 76, 88, 96, 97) und Plasmaaustausch (58) zur Therapie der Digoxinintoxikation geeignet ist. Obwohl in einzelnen Arbeiten die Hämofiltration als therapeutische Alternative vorgeschlagen wurde (20, 65), ist zu bedenken, dass auch mit dieser Methode nur äusserst geringe Digoxinmengen pro Zeiteinheit aus dem Körper entfernt werden können (20). Der Hauptgrund für die Ineffizienz all dieser sekundären Dekontaminationsmethoden ist die Tatsache, dass nur ein sehr kleiner Teil (ca. 1%) des in den Körper aufgenommenen Digoxins im Blutplasma vorliegt, während der grösste Anteil im Gewebe (v.a. Skelettmuskulatur) gebunden ist (siehe Kapitel 2.4.3). Der gleiche Umstand ist auch für die geringe Wirksamkeit der Hämoperfusion über mit Antidigoxin-Antikörper beschichtete Kohlesäulen verantwortlich (97). In dieser Studie konnten pro 3- bis 6stündiger Hämoperfusion lediglich 18 bis 20 Liter Körperflüssigkeit von Digoxin geklärt werden, d.h. rund etwa 2% des totalen Verteilungsvolumens von etwa 600 Litern. Zusammenfassend hat deshalb lediglich die Hämodialyse zur Korrektur von eventuellen Elektrolytstörungen eine gewisse therapeutische Bedeutung. In der Beschleunigung der Digoxinausscheidung spielen die sekundären Dekontaminationsmassnahmen aber keine Rolle, zumindest nicht bei noch normaler Nierenfunktion.

6.5 Allgemeine medizinische Massnahmen

6.5.1 Ueberwachung

Bei **allen** Patienten mit akuter oder chronischer Digitalisüberdosierung sollte möglichst häufig der Puls kontrolliert werden (Cave: Bradykardie).

Eine kontinuierliche Puls- und EKG-Kontrolle ist indiziert bei:

- A) **Herzgesunden Kindern (0 - 14 Jahre) mit akuten Einnahmedosen >0,21 mg/kg KG.**
- B) **Herzgesunden Erwachsenen (über 15 Jahre) mit akuten Einnahmedosen von deutlich über 2,5 mg Digoxin.**
- C) **Allen herzkranken Erwachsenen mit akuter oder chronischer Digoxinüberdosierung.**

Bei **Dauermonitorisierung** ist darauf zu achten, dass während technischen Untersuchungen (z.B. Röntgen) oder therapeutischen Massnahmen (z.B. Magenspülung) keine Ueberwachungslücken entstehen.

Die **Bestimmung der Digoxinserumspiegel** ist bei allen behandlungsbedürftigen akuten und chronischen Digoxin-Intoxikationen indiziert. Bei chronischen Intoxikationen kann die Serumspiegelbestimmung notfallmäßig erfolgen. Bei akuten Intoxikationen werden aussagekräftige Digoxin-Serumspiegel erst nach Abschluss der Verteilungsphase, also ca. 6 - 8 Stunden nach Medikamenteneinnahme erhalten. Zu frühe Blutentnahme (vor Abschluss der Verteilungsphase) bildet wahrscheinlich eine wichtige Ursache der schlechten Korrelation zwischen Serumkonzentrationswerten und dem Schweregrad der Intoxikationsverläufe (siehe Abbildungen 9 und 13).

6.5.2 Elektrolytersatz

Wie bereits mehrmals erwähnt, sind Störungen im Elektrolythaushalt wichtige Risikofaktoren für die Digoxin-Toxizität (siehe Kapitel 2.5.2). So wird die Toxizität durch Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperkalziämie verstärkt und durch Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie und Hypokalziämie eher vermindert (6, 7, 14, 27, 64, 77, 88).

Es gilt deshalb, allfällige Abweichungen der Serumelektrolyte von den Normwerten bei Patienten mit Digoxin-Intoxikation rasch zu erfassen und zu korrigieren. Dies gilt naturgemäß vor allem für die die Digoxin-Toxizität verstärkenden Faktoren. Dagegen ist eine Hyperkaliämie, die Folge einer akuten Digoxin-Ueberdosierung sein kann (35), mit Vorsicht zu therapieren, da sie einerseits die Bindung von Digoxin an die Na^+ , K^+ -ATPase verhindert und andererseits stets mit einer Hyperkaliurie einhergeht. Das heisst, eine Hyperkaliämie kann relativ rasch in eine Hypokaliämie und Kaliumverarmung des Körpers umschlagen. Deshalb sollte eine Hyperkaliämie erst ab Werten von >6,5 mEq/l mit Insulin- und Glukoseinfusion behandelt werden (88, 102, 109). Hyperkaliämie stellt aber ein wichtiges Kriterium für den therapeutischen Einsatz von Fab-Antikörpern dar (siehe unten).

6.5.3 Antiarrhythmische Therapie

Relativ harmlose Rhythmusstörungen bei nicht allzu schweren Digoxin-Intoxikationen können initial versuchsweise durch Verabreichung von Antiarrhythmika behandelt werden. Dabei sollten aber zusätzliche Risikofaktoren wie Elektrolytstörungen und eine vorbestehende, v.a. ischämische Herzkrankheit ausgeschlossen sein.

Empfehlungen:

Bradykardie und AV-Block II-III:

Therapie mit **Atropin**, Sympathomimetika oder Schrittmacher. Die Dosierung von Atropin beträgt nach Poisindex (88):

Erwachsene:	0,6 mg/Dosis i.v.
Kinder:	10 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis 0,4 mg/Dosis i.v.

Diese Dosen können repetitiv bis zum gewünschten Effekt oder bis max. 2,5 mg i.v. (Erwachsene) gegeben werden (25, 27, 35, 36, 53, 88).

Ventrikuläre Arrhythmien:

Therapie mit **Phenytoin** in der Dosierung von 15 mg/kg bis 1 g als Ladedosis nicht schneller als 1 mg/kg/Min., um keine Hypotension auszulösen (88, 109).

Folgedosen Erwachsene:	2mg/kg i.v. alle 12 Std.
Kinder:	2mg/kg i.v. alle 12 Std.

Es wurde berichtet, dass kleine Phenytoin-Dosen, wie zum Beispiel

Erwachsene:	25 mg/Dosis i.v. in 1 - 2 Std. Intervall
Kinder:	0,5 - 1 mg/kg/Dosis i.v. in 1 - 2 Std. Intervall,

die AV-Ueberleitung verbessern (95, 109).

Deshalb wird Phenytoin vielfach als primäres Antiarrhythmikum bei Digoxin-Intoxikation vorgeschlagen (95, 109).

Weiter kann **Lidocain** insbesondere bei Tachyarrhythmie und Bigeminus eingesetzt werden (88, 109). Ueber die Wirkung von Magnesium auf die Rhythmusstörungen wird in einer Arbeit berichtet (92). Diese Therapiemethode kann aber nach Poisindex noch nicht als allgemein gültig angesehen werden (88).

Ueber die Wirkung weiterer Substanzen wird in Einzelfällen berichtet: Amiodaron (73), Bretylium (115), Verapamil (101).

Ein **transvenöser Pacemaker** kann bei bradykarden Rhythmusstörungen, die schlecht auf Atropin und Phenytoin ansprechen, eingesetzt werden (88, 102).

Eine Kardioversion ist relativ kontraindiziert, da es dabei bei Digoxin-Intoxikation zu Kammerflimmern kommen kann. Wenn eine Kardioversion dennoch notwendig ist, so muss sie mit niedrigerer Energie und unter Phenytoin-Schutz durchgeführt werden (53, 109).

Kontraindiziert sind Betablocker wegen der Verstärkung der AV-Ueberleitungs-Verzögerung (53, 101).

Bei allen potentiell gefährlichen Arrhythmien und/oder Vorhandensein von zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Hyperkaliämie, vorbestehende Herzkrankheiten) sollte mit der Verabreichung von Fab-Antikörpern nicht gezögert werden.

6.6 Antikörper-Therapie

6.6.1 Geschichte der Fab-Antikörper-Anwendung (Fab-AK)

Die erste Anwendung von digoxinspezifischen Fab-Antikörpern (Schaf) am Menschen wurde von Smith et al in den USA 1976 durchgeführt. Eine Frau, die Trägerin einer künstlichen Mitralklappe war und wegen einem paroxysmalen Vorhofflimmern unter Digoxintherapie stand, zeigte nach Einnahme von 22,5 mg Digoxin eine Hyperkaliämie (8,7 meq/l), sowie schwere Rhythmusstörungen. Sie wurde deshalb mit 1100 mg Fab-AK behandelt. 10 Minuten nach der Infusion konvertierte die Patientin wieder in einen Sinusrhythmus, innert 5 Stunden sank das Kalium auf normale Werte ab (103).

Die beiden nächsten Anwendungen von digoxinspezifischen Fab-AK vom Schaf am Menschen wurden von T. Hess in Bern durchgeführt. Bei diesen beiden Patienten war die Intoxikation als Folge einer zu hohen Erhaltungstherapie, bei teilweiser Niereninsuffizienz, aufgetreten. Beide Patienten zeigten ein gutes Ansprechen auf die Therapie und ertrugen sie ohne Nebenwirkungen (48, 47).

In der ersten multizentrischen klinischen Studie aus den USA wurden 26 Patienten (darunter 2 Kinder) mit Fab-AK behandelt. Darunter hatten drei eine Digitoxin- und 23 eine Digoxin-Intoxikation. Bei den dabei tödlich verlaufenen 5 Fällen wurde 4 Mal die Therapie zu spät begonnen und in einem Fall inadäquat dosiert. 21 Patienten zeigten eine vollständige Rückbildung der Symptome. Alle Patienten ertrugen die Therapie ohne Nebenwirkungen und insbesondere ohne Hypersensitivitäts-Reaktionen (102).

Einer der Kinderfälle, der in dieser Studie enthalten ist, wurde als erste Anwendung der Fab-AK am Kinde publiziert. Es handelte sich dabei um eine kombinierte Intoxikation mit Digoxin, Nitraten und β-Blocker, wobei ca. 10mg Digoxin eingenommen wurde. Der Blutspiegel betrug mehr als 100 ng/ml. Das Kind hatte massive therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen, die sich nach der AK-Administration schnell zurückbildeten (119).

Im Rahmen der klinischen Prüfung der Fab-AK der Firma Boehringer Mannheim GmbH aus Deutschland, erschien 1984 die Auswertung von 16 Behandlungen mit Fab-AK. 13 Fälle waren durch suizidale

Intoxikation entstanden. Bei 14 Patienten wurde über eine sofortige Rückbildung der Symptome berichtet. In einem Fall, bei einer Mischintoxikation mit einer hohen Dosis von Barbituraten bei gleichzeitig schwerem Koma, kam es zu einem 15 Minuten dauernden Blutdruckabfall auf 40 mm Hg. Die kardialen Rhythmus- und Ueberleitungsstörungen bildeten sich aber nach Fab-AK-Gabe schnell zurück (107).

Die zweite multizentrische Studie an 63 Patienten aus den USA (1985) berichtet über meist erfolgreiche Therapie, wobei wieder keine Hypersensitivitäts-Reaktionen beobachtet wurden (117).

In Europa erschien die zweite multizentrische klinische Studie der Firma Boehringer Mannheim mit 90 Patienten im darauffolgenden Jahr (1986). Auch hier wurde über keine allergischen Reaktionen berichtet (105).

Am 22. April 1986 wurde in den USA das Digibind® der Burroughs Wellcome Company durch die Food and Drug-Administration freigegeben (13).

In der Folge erschienen viele Fallberichte, die alle über gute Erfolge ohne allergische Nebenwirkungen berichteten (1, 21, 41, 87).

Speziell über Kindervergiftungen berichten:

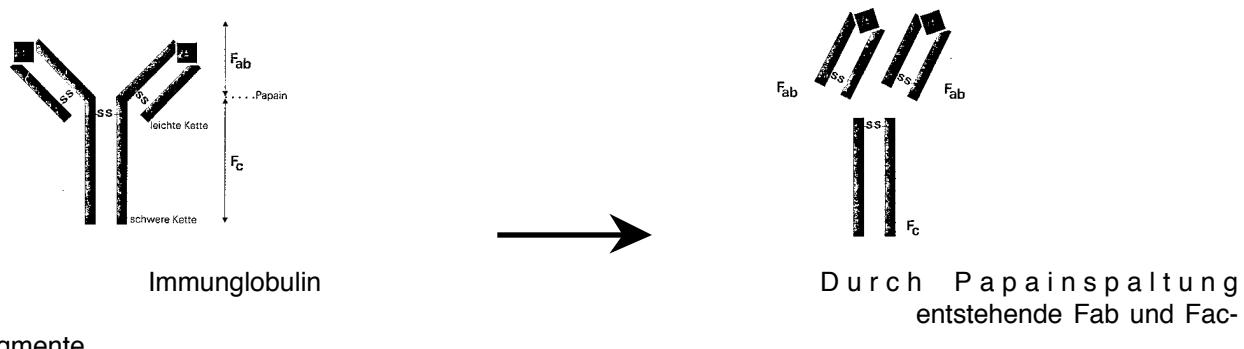
- Bei akuter Intoxikation bei Kindern (17, 31, 54).
- Bei chronischer Intoxikation von Kindern (9).

Berichte über die Anwendung bei Niereninsuffizienz (9, 30).

Über eine tödlich verlaufene Vergiftung bei einem 1 Monate alten Kind, trotz Fab-AK-Therapie, wurde berichtet, wobei die Ursache in diesem speziellen Fall nicht sicher eruiert werden konnte (94).

6.6.2 Herstellung von digoxinspezifischen Antikörperfragmenten (Fab) vom Schaf

Da Herzglykoside aufgrund ihres niederen Molekulargewichts von weniger als 1000 Dalton keine immunogenen Eigenschaften haben, müssen sie zur Antikörpergewinnung an Trägerproteine gebunden werden. Es wird dazu ein Digoxin-Albumin-Konjugat gebildet, welches dem Schaf zur spezifischen Antikörperproduktion verabreicht wird. Das entstehende γ -Globulin IgG wird aus dem Schafserum ausgefällt. Wegen der sehr starken antigenen Eigenschaften kann aber das IgG nicht direkt angewendet werden, sondern muss vorher mit Papain, welches das Immunglobulin unmittelbar vor der Disulfidbrücke enzymatisch spaltet, in drei Teile aufgeteilt werden. Es entstehen dabei zwei identische monovalente Fab (Fragments antigen binding) und ein Fc-Fragment. Die beiden Fab sind die "light chains", das Fc-Fragment ist die "heavy chain".



Fragmente

Durch Papainspaltung
entstehende Fab und Fc-

Die Fab-Antikörperfragmente besitzen die gleichen antigen bindenden Eigenschaften wie der komplette Antikörper. Sie sind aber viel weniger immunogen. Hess berechnete das Schockrisiko auf 1:1 Mio, was etwa demjenigen der Penizillinanwendung entspricht (50).

Durch die geringere Molekülgrösse werden die Fragmente schneller verteilt und haben eine bessere renale Ausscheidung. Diese Tatsache wurde an Hundeversuchen verifiziert (50, 72, 103, 108, 110).

Bei der Herstellung von Digidot® (Boehringer Mannheim) werden zur Produktion von 10 g Fab, 30 l Schafserum von 155 Schafen gewonnen, welches für ca. 20 Patienten reicht (36).

6.6.3 Nebenwirkungen

Bis jetzt wurde über sehr wenige Nebenwirkungen berichtet. Drei Fälle von allergischen Reaktionen auf Digibind® wurden beschrieben: ein Fall mit Erythem an der Injektionsstelle, ein Fall mit Gesichtsschwellung und Verwirrung während der Hälfte der Zeit der 30-minütigen Infusion, ein Fall mit Rush und Urticaria einen Tag nach Fab-AK-Infusion. Bis heute ist kein Fall von Anaphylaxie publiziert worden (77, 110, 117).

Es besteht somit keine absolute Kontraindikation für die Fab-AK-Anwendung. Es muss aber bei jedem Patienten mit dem Wegfall der therapeutischen Wirkung von Digoxin und der Exazerbation einer Herzinsuffizienz bei vorbestehender Herzkrankheit gerechnet werden.

Bei einer Zweit-Exposition mit AK muss das erhöhte Anaphylaxie-Risiko beachtet werden. Es sind in der Literatur bisher keine Berichte über Zweitexpositionen publiziert worden (22, 110). Einzig in der Firmendokumentation der Boehringer Mannheim wird ein Fall genannt, wo eine Patientin einer Zweit-exposition 14 Tage nach der ersten ausgesetzt war. Es traten keine allergischen Reaktionen auf. Der Fall wurde nicht publiziert (Auskunft der Firma Boehringer Mannheim Oktober 1989).

6.6.4 Kinetik der Fab-AK

Durch Tierversuche wurde gezeigt, dass das Fab-Fragment relativ rasch vom vaskulären in den interstitiellen Raum übertritt (110).

Der Verlauf der Konzentrationskurven des Digoxins im Serum zeigt einen typischen Verlauf. Kurz nach AK-Gabe sinkt das freie Digoxin im Serum auf nicht mehr messbare Werte ab, während die Konzentration des totalen Digoxins massiv ansteigt. Nach einigen Stunden (3,5 Std. bei Einmalinfusion während 30 Min., 8 - 12 Std. bei prolongierter Infusion während 3 Std.), erscheint wieder freies Digoxin im Serum. Der Fab-Glykosid-AK-Komplex wird mit einer anfänglichen Halbwertszeit von 14,3 Std., die dann auf 25,4 Std. ansteigt, ausgeschieden.

Das initiale Verteilungsvolumen der Antikörper beträgt 26 l, welches dann innerhalb 24 Std. auf 54 l ansteigt. Da dies grösser als der Extrazellulärraum ist, spricht dies dafür, dass Fab-AK-Fragmente auch in die Zelle penetrieren.

Die renale Clearance von Fab gebundenem Digoxin beträgt 13,6ml/Min., die extrarenale 10,9ml/Min.. Daraus ergibt sich eine Gesamtkörperclearance von 24,5 ml/Min. und eine renale Clearance von ca. 56%. Was mit der extrarenalen Fraktion geschieht, ist bis heute unbekannt. Sie wird auf eine unbekannte Weise verstoffwechselt, ohne dass dabei Glykosid freigesetzt wird. Diese Tatsache konnte auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz festgestellt werden (116, 117). Auch ursprünglich nicht nierengängige Glykoside (Digitoxin) werden durch die AK-Bindung über diesen Mechanismus renal ausgeschieden.

Aus den Messungen des Serumspiegels von freiem und gebundenem Digoxin wurde ein Modell entwickelt, welches auch rechnerisch nachvollzogen werden konnte, das besagt, dass verschiedene Kompartimente mit verschiedenen Glykosidanteilen bestehen. Das eine Kompartiment besteht im Serum. Dieser Anteil an Digoxin wird durch die Fab-AK-Infusion sofort gebunden. Ein weiteres Kompartiment besteht im an der Zelloberfläche adsorbierten Glykosid, welches nach der Infusion von Fab mit einer Halbwertszeit von 12 Min. in das Serum übertritt und für den steilen Anstieg des Fab-gebundenen Digoxins verantwortlich ist. Ein weiteres, bedeutend grösseres Kompartiment besteht im Intrazellulärraum, der die Glycoside mit einer Halbwertszeit von etwa 8 Std. ins Serum übertragen lässt. Dieser Teil dürfte vor allem für das Wiederansteigen des freien Digoxins nach 8 - 12 Std. verantwortlich sein (98).

Über abweichende Ansichten bezüglich der dargestellten kinetischen Daten wurde vereinzelt ebenfalls berichtet. In einer Arbeit wird von einer bedeutend längeren Halbwertszeit von 15,6 Tagen berichtet. Die Autoren postulierten, dass dies möglicherweise auf Begleiterkrankungen (Hepatitis) zurückzuführen sei (81). Eine andere Arbeit postuliert, dass der Fab-Digoxin-AK-Komplex bei der Nierenpassage zerfällt (70).

6.6.5 Indikationen

Als Indikationen für die Antikörperanwendung sind allgemein akzeptiert:

- 1 Akute Überdosierungen mit schweren, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen (wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflattern, höherer AV-Block), die nicht auf die konventionelle Therapie ansprechen.
- 2 Überdosierungen mit schlechter prognostischer Ausgangslage, insbesondere bei Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren, wie zum Beispiel schwere Hyperkaliämien, vorbestehende Herzkrankheiten und hoher Digoxinspiegel. Dem Digoxinspiegel kommt wohl in diesem Zusammenhang die kleinste Bedeutung zu, da er meist in der Verteilungsphase gemessen werden muss und deswegen meistens zu hoch ausfällt (21, 22, 27, 53, 88, 105, 107).
- 3 Smolarz schlägt in seiner Arbeit eine grosszügigere, einschliesslich prophylaktischer und diagnostischer Verabreichung vor (107). Einer solch weitgesteckten Indikationsstellung steht allerdings der hohe Preis der Behandlung entgegen.

6.6.6 Dosierung und praktisches Vorgehen

Die Dosierung hat sich nach der im Körper vorhandenen Glykosidmenge zu richten. 80 mg Digitalis Antidot der Firma Boehringer Mannheim (Digidot® BM) binden 1mg Digoxin oder Digoxin-Derivate im Körper (22). In einer Ampulle Digidot® BM sind 80 mg AK enthalten.

Das Produkt aus den USA, Digibind® der Firma Wellcome, bindet 1mg Digoxin mit 65mg AK (110).

Bei der Dosierung hat man drei Situationen zu unterscheiden:

1 Bekannte Einnahmemenge

Für Digoxin kann eine Resorption von 80% (Resorptionsquote=0.8) angenommen werden; weiter ist die durch Magenspülung und Erbrechen eliminierte Menge, die allerdings meist unbekannt bleibt, zu berücksichtigen. Daraus kann folgende Berechnung gemacht werden:

$$\text{Benötigte Menge Fab-AK (mg)} = (\text{orale Dosis} - \text{durch Magenspülung entfernte Menge}) \times \text{Resorptionsquote (0.8)} \times 80$$

Wenn seit der Einnahme schon längere Zeit vergangen ist, muss noch die Ausscheidung während dieser Zeit berücksichtigt werden (36, 106, 110).

2 Bekannter Serumspiegel, unbekannte Einnahmemenge

Diese Situation dürfte am ehesten bei zu hoher therapeutischer Dosierung anzutreffen sein. Hier muss der Körperbestand an Digoxin aus dem Serumspiegel geschätzt werden. Dies ist aber nur sinnvoll möglich, wenn der Serumspiegel mindestens 8 Std. nach der letzten Einnahme abgenommen wurde (abgeschlossene Verteilungsphase).

$$\text{Körperbestand an Digoxin} = \text{Verteilungsvolumen} \times \text{Serumkonzentration} \times \text{Körpergewicht}$$

(Mittelwert für Verteilungsvolumen von Digoxin = 7 l/kg KG) (36, 106, 110)

$$\text{Benötigte Menge Fab AK} = \text{Körperbestand an Digoxin} \times 80$$

3 Unbekannte Einnahmemenge, unbekannter Spiegel

In den USA wird als Dosis 800 mg Digibind® vorgeschlagen, in Europa schlägt die Firma 480 mg Digidot® BM vor (22, 77).

Bei Kindern und bei Niereninsuffizienten richtet sich die Dosis nach den gleichen Grundsätzen.

Das Digidot® BM soll nach Vorschrift mit NaCl-Lösung verdünnt werden. Unmittelbar vor der Injektion soll mittels Intracutan- und Konjunktivaltest auf eine Allergie getestet werden.

Die benötigte AK-Menge wird in einer Kurzinfusion innert 30 Min. verabreicht (22, 107, 110).

Verschiedentlich wurde auch die prolongierte Infusion während 4 - 7 Stunden durchgeführt, die den Vorteil hätte, dass aus tieferen Kompartimenten rückdiffundierendes Digoxin sofort gebunden werden kann und es so nicht zu einem erneuten Digoxinspiegel-Anstieg kommt (98). Diese Methode konnte sich bis jetzt aber nicht durchsetzen. Sie wird auch von der Firma wegen ungenügender Erfahrung und komplizierterer Handhabung nicht empfohlen. Es gibt keine Fallberichte in der Literatur, die wegen eines Wiederanstieges des Glykosidspiegels über Komplikationen berichten (9, 118).

4. Serumspiegelmessung während der Fab-AK-Therapie

Misst man nach der Fab-AK-Infusion den Glykosidspiegel mit den üblichen Methoden, so erhält man weder das Gesamtdigoxin noch das freie Digoxin, sondern einen Wert dazwischen.

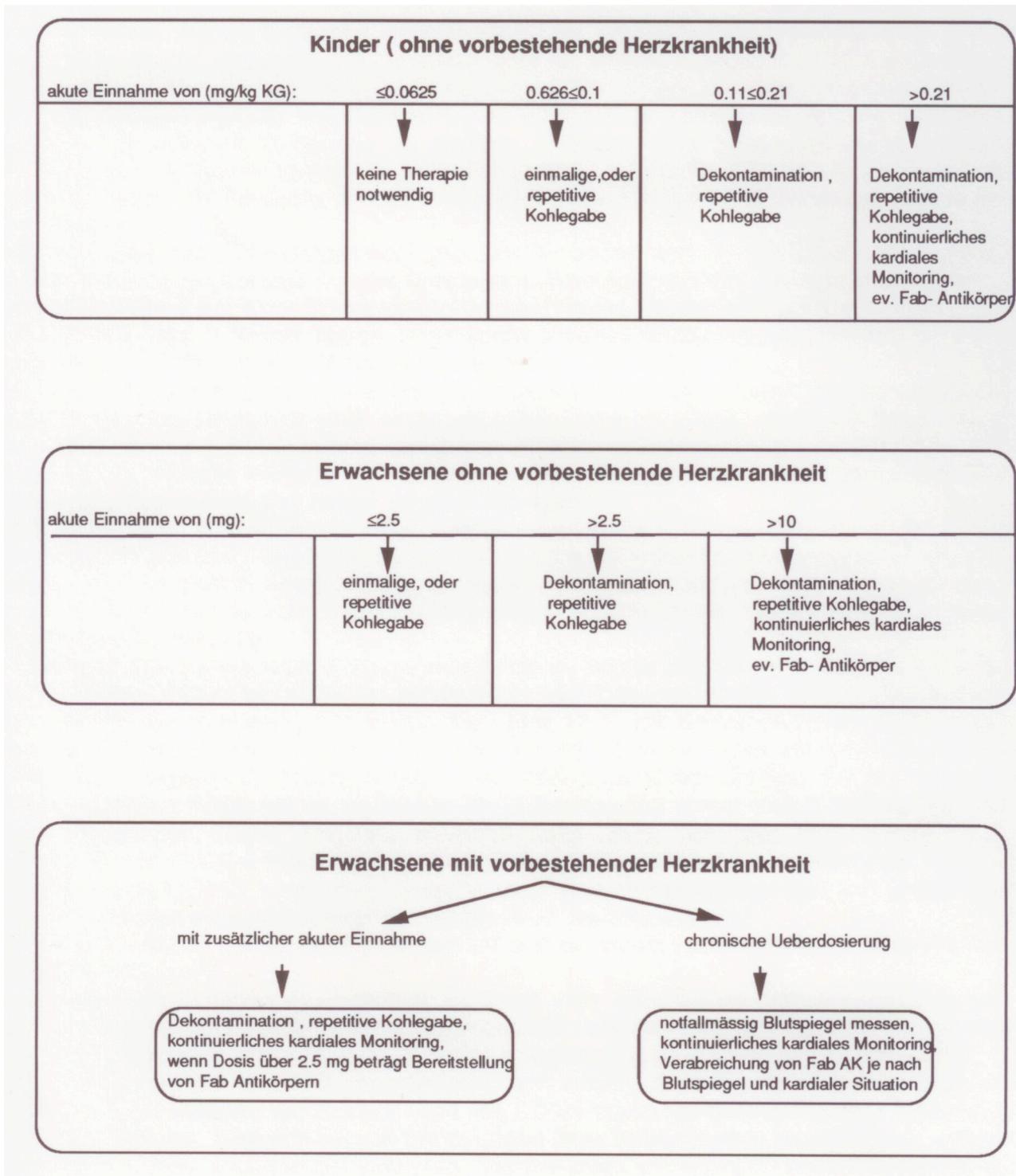
In einer Arbeit wurden vier häufige Messmethoden in üblicher Weise auf Digoxin enthaltendes Serum angewandt, dem in aufsteigender Menge Fab-AK zugesetzt wurde. Alle vier Methoden zeigten keine gute Korrelation, weder mit dem freien noch mit dem Gesamtdigoxin, wobei aber die Methoden ACMIA (ACA, Du Pont) am besten mit dem freien, die Methode FPIA (TDX-Test von Abbott) am besten mit dem Gesamtdigoxin übereinstimmte (40). Die Serumglykosid-Bestimmung nach der Gabe von Digitalis Antidot ist nur mit erheblichem labortechnischem Aufwand möglich, und für den Normalfall auch nicht nötig.

Um das Gesamtdigoxin mittels immunologischer Tests zu bestimmen, muss die Bindung des Fab-Antikörpers zuerst aufgebrochen werden. Dies kann am einfachsten durch Hitzedenaturierung des Fab-AK geschehen. Im proteinfreien Ueberstand kann das Digoxin dann nach den üblichen Methoden bestimmt werden.

Das freie Digoxin muss mittels Dialysieren durch eine semipermeable Membran mittels eines Standardserums abgetrennt werden. Danach kann im Dialysat die Digoxinkonzentration bestimmt werden (98, 107, 46, 52).

Eine einfachere Methode ist in einer Arbeit von Hursting beschrieben, wo das freie Digoxin mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays im proteinfreien Ultrafiltrat, das durch Zentrifugieren gewonnen wurde, gemessen wurde (52).

6.7 Flussdiagramm: Therapie der Digoxinintoxikation



7 Zusammenfassung

Trotz der zunehmenden Einschränkung der Indikation für Digoxin ist die Vergiftungshäufigkeit mit Digoxin kaum rückläufig. Da die Vergiftungen mit Digoxin potentiell schwer verlaufen können, und wegen der neuen hervorragenden, aber sehr teuren Therapiemöglichkeit mit Digoxin-Fab Antikörpern, drängte sich die Auswertung der Intoxikationen des STIZ mit Literaturübersicht, sowie daraus abgeleiteten therapeutischen Empfehlungen auf.

Patienten und Methoden: Alle in der Zeit von 1966-1988 dem STIZ gemeldeten Monointoxikationen mit Digoxin®-Sandoz wurden nach den Kriterien Alter, vorbestehende Herzkrankheit, Schwere der Vergiftung und therapeutischen Massnahmen analysiert. Die Altersgruppen umfassten Kinder (Alter \leq 14 Jahre), junge Erwachsene (15-35 Jahre) und ältere Erwachsene (36-87 Jahre). Der Schweregrad der Vergiftungen wurde eingeteilt in: a) keine Symptome, b) leichte Symptome, c) schwere Symptome, d) tödliche Verläufe. Milde Symptome beinhalteten alle gastrointestinale Symptome und die kardialen Symptome: Tachykardie < 160/min, Bradykardie > 45 /min, Vorhofflimmern und Flimmern, sowie AV-Block I. Alle andern kardialen Symptome wurden als schwer klassiert.

Resultate: Unter den 335 Anfragen bezüglich Digoxin fanden sich 131 gut dokumentierte Fälle, davon 72 Kinder, 20 jüngere und 31 ältere Erwachsene. Bei 8 Patienten war das Alter unbekannt.

Kinder: Die Mehrheit der Kinderintoxikationen fand sich in der Altersgruppe der 1-4 jährigen (78% der Kinderfälle). Nur 7 Kinder hatten eine vorbestehende Herzkrankheit, während 63 Fälle akzidentelle und 2 Fälle suizidale Einnahmen darstellten.

Es fand sich eine gute Korrelation zwischen der eingenommenen Digoxindosis und dem Schweregrad der Symptome. Kinder mit einer eingenommenen Dosis bis 0.0625 mg/kg KG hatten keine (85%) oder nur leichte (15%) Symptome. Im Gegensatz dazu hatten alle Kinder mit einer Dosis über 0.11 mg/kg KG entweder leichte (45%) oder schwere Vergiftungssymptome. Bei einer Dosis über 0.21 mg/kg KG hatten 64 % aller Kinder schwere Symptome.

In Übereinstimmung mit der Literatur wurde keine Korrelation des Schweregrades der Vergiftung mit den Blutspiegeln gefunden. Sogar Serumspiegel über 38 ng/ml wurden bemerkenswert gut toleriert. Ebenfalls keine Korrelation wurde zwischen primärer Dekontamination und Verlauf der Vergiftung gefunden. Keine Kinderintoxikation verlief tödlich, und bei keinem der hier analysierten Fälle waren Digoxin Fab-Antikörper nötig.

Erwachsene: Die Patienten ohne vorbestehende Herzkrankheit zeigten bei niedrigen Einnahmedosen (\leq 2.5 mg Digoxin) alle einen symptomlosen Verlauf. Dagegen wurden bei den Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit 33% mit leichtem und 17 % mit schwerem Intoxikationsverlauf beobachtet wurden. Bei einer Einnahmedosis über 2.5 mg Digoxin verliefen alle Intoxikationen bei Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit schwer, oder sogar tödlich (2 Fälle). Bei den Patienten ohne vorbestehende Herzkrankheit verliefen in dieser Dosisgruppe immer noch 31% ohne oder mit leichten Symptomen. Diese Resultate sprechen dafür, dass nicht das Alter, sondern die vorbestehende Herzkrankheit den eigentlichen Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Digoxin-intoxikation darstellt. Diese Vermutung konnte in einer analysierten Untergruppe von jungen und älteren Erwachsenen ohne vorbestehende Herzkrankheit bestätigt werden.

Digoxin Fab-Antikörper wurden bei 4 Patienten mit und bei einem Patienten ohne vorbestehender Herzkrankheit eingesetzt.

Bei den Erwachsenen konnte im Gegensatz zu den Kindern eine bessere Übereinstimmung des Blutspiegels und Schweregrades der Intoxikation gefunden werden. Dagegen fand sich wie bei den Kindern keine Korrelation zwischen primärer Dekontamination und Verlauf der Intoxikation.

Schlussfolgerungen: Die hier analysierten Daten zeigen, dass Kinder hohe Digoxindosen bemerkenswert gut ertragen. Bis zu einer Dosis von 0.0625 mg/kg KG ist keine Therapie notwendig. Ein ähnliches Resultat zeigt sich bei den Erwachsenen ohne vorbestehende Herzkrankheit, welche 2.5 mg Digoxin ohne Therapie gut tolerieren. Die Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit hingegen stellen ein potentiell viel stärker gefährdetes Kollektiv dar und müssen dementsprechend intensiver überwacht und therapiert werden.

8 Literatur

- 1 **Albrecht K., Hagen N., Falkowski K.-P., Ickert K.:** Die Behandlung der lebensbedrohlichen Digitalis-Intoxikation mit heterologen Antikörper-Fragmenten. *Z.Klin.Med.* **43** (8), 617-620, 1988.
- 2 **Ansford A.J.M. Moris H.:** Fatal oleander poisoning. *Med.J.Aust.* **1**, 360-361, 1981.
- 3 **Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 1991.** Documed AG, Basel, 1990.
- 4 **Barbarash R.A.:** Serum Digoxin Measurements During Pregnancy. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* **27**, 125, 1984.
- 5 **Baselt R.C.:** Disposition of toxic drugs and chemicals in man.3nd ed., Biomedical Publications, Davis, California, 1990.
- 6 **Bauer F., Balant L., Zender R., Humair L.:** Salivary electrolytes and digitalis. *Eur.Heart J.*, **4**, 64-70, 1983.
- 7 **Beller G.A., Mood M.B., Smith T.W., et al:** Correlation of serum magnesium levels and cardiac digitalis intoxication. *Am.J.Cardiol.* **33**, 225-229, 1974.
- 8 **Beller G.A., Smith T.W., Abelmann W.H., Haber E., Hood W.B.Jr.:** Digitalis Intoxication. A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. *N Engl.J.Med.* **284** (18), 989-997, 1971.
- 9 **Berger S., Teufel M., Arnold D., Lasch P., Hannack D., Niessen K.H.:** Verlauf einer chronischen lebensbedrohlichen Digitalis-Intoxikation im Säuglingsalter unter immunpharmakologischer Behandlung mit Antidigoxin Fab vom Schaf. *Monatsschr.Kinderheilkd.* **136**, 200-202, 1988.
- 10 **Beveridge T., Nüesch E., Ohnhaus E.E.:** Absolute Bioavailability of Digoxin Tablets. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **28** (I), 4, 701-703, 1978.
- 11 **Bismuth C., Gaultier M., Conso F. et al:** Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: Prognostic significance and therapeutic implications. *Clin.Toxicol.* **6**, 153, 1973.
- 12 **Boldy D.A.R., Smart V., Vale J.A.:** Multiple doses of charcoal in digoxin poisoning. *Lancet* **II**, 1076-1077, 1985
- 13 **Boucher B.A.:** Digoxin-specific antibody fragments for the treatment of digoxin intoxication. *Clin.Pharm.* **5**, 826-827, 1986.
- 14 **Harrison's Prinzipien der Inneren Medizin. Deutsche Ausgabe: Straub P.W. et al.** 11. Aufl., Schwabe & Co. AG, Verlag Basel, 1989.
- 15 **Breuster D.:** Herbal poisoning: a case report of a fatal yellow oleander poisoning from the Solomon Island. *Ann.Trop.Paediatr.* **6**, 289-291, 1986.
- 16 **Brown D.D., Dormois J.C., Abraham G.N., Lewis K., Dixon K.:** Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin. *Clin.Pharmacol.Ther.* **20** (4), 395-400,

1976.

- 17 **Burguet A., Menget A., Fromentin C., Bernard Y., Vurpillat P., Raffi A.:**
Intoxication à la digoxine chez un enfant de vingt-neuf mois.
Ann.Pédiatr.(Paris) **34** (2), 139-141, 1987.
- 18 **Cheung K., Hinds J.a., Duffy P.:** Detection of poisoning by plant-origin cardiac glycoside with the Abbott TDx analyzer. Clin.Chem. **35** (2), 295-297, 1989.
- 19 **Clerico A., Strigini F., Del Chicca M.G., Melis G.B., Balzan S., Fruzzetti F., Bernardini G., Fioretti P.:** Endogenous digitalis-like factor in pregnant and non-pregnant women. J.Nucl.Med.Allied Sci. **32**, 33-38, 1988.
- 20 **Conrad K. et al:** Limitations of Hemofiltration in Digoxin Overdose. Arch.Intern.Med. **146**, 2287, 1986.
- 21 **Cooper D.M., Maloney J.D., Cooper L.A., Hodgman J. R., Caastle L. W.:**
Immunological reversal of digitalis toxicity of fragments of digoxin-specific antibodies. Cleve.Clin.J.Med. **54**, 43-48, 1987.
- 22 **Digitalis-Antidot BM.** Lebensrettend bei schweren Digitalisintoxikationen. Boehringer Mannheim, 1988.
- 23 **Dölle W.:** Langzeit-Elektrokardiographische Untersuchungen bei Digoxinintoxizierten Patienten. Dissertation Christian-Albrechts-Universität, 1988.
- 24 **Dorian P., Strauss M., Cardella C., David T., East S., Ogilvie R.:**
Digoxin-cyclosporine interaction: severe digitalis toxicity after cyclosporine treatment. Clin.Invest.Med. **11** (2), 108-112, 1988.
- 25 **Duke M.** Atriventricular block, due to accidental digoxin ingestion treated with atropine. Am.J.Dis.Child **124**, 754-756, 1972.
- 26 **Eisendrath S.J., Sweeney M.A.:** Toxic Neuropsychiatric Effects of Digoxin at Therapeutic Serum Concentrations. Am.J.Psychiatry **144** (4), 506-507, 1987.
- 27 **Ellenhorn M.J., Barceloux D.G.:** Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier, New York, Amsterdam, London, 1988.
- 28 **Erbel R., Krämer R., Kleesiek K., Schweizer P., Pop T., Effert S.:**
Suizidale Digitalisintoxikation: Beziehung zwischen der Digitalis-Serumkonzentration und den elektrokardiographischen Befunden. Z.Kardiol. **68**, 590-598, 1979.
- 29 **Erdmann E., Greef K., Skou J.C.:** Cardiac Glycosides 1785 - 1985. Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer Verlag New York, 1986.
- 30 **Erdmann E., Mair W., Knedel M., Schaumann W.:** Digitalis Intoxication and Treatment with Digoxin Antibody Fragments in Renal Failure. Klin.Wochenschr. **67**, 16-19, 1989.
- 31 **Fazio A.:** Fab Fragments in the Treatment of Digoxin Overdose: Pediatric Considerations. South.Med.J. **80** (12), 1553, 1987.
- 32 **Finkelstein F.O., Goffinet J.A., Handler E.D., Lindenbaum J.:** Pharmacokinetics of Digoxin and Digitoxin in Patients Undergoing Hemodialysis. Am.J.Med. **58**, 525, 1975.
- 33 **Fisch Ch.:** William Withering: an account of the foxglove and some of its medical uses

- 1785- 1985. Introduction. J.Am.Coll.Cardiol. **5** (5), 1A-2A, 1985.
- 34 **Follath F.:** Die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz. Schweiz.med.Wschr. **118**, 1886-1891, 1988
- 35 **Forth W., Henschler D., Rummel W.:** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, **1987**.
- 36 **Forth W.:** Digitalis-Intoxikationen: Die Behandlung mit Antikörpern. Klin.Wschr. **64**, 96-100, 1986.
- 37 **Frohne D., Pfänder H.J.:** Giftpflanzen. 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, **1987**.
- 38 **Gibson T.P.:** Haemoperfusion of digoxin intoxication. Clin.Toxicol. **17**, 501-513, 1980.
- 39 **Guedeney X., Scherrmann J.M., Chanez C., Bourre J.M.:** Les composés digitaliques endogènes ou "digoxin-like". Impacts physiopathologique, analytique et pharmacocinétique. Therapie **43**, 165-173, 1988
- 40 **Hannak D., Neubert P., Kattermann R.:** Beeinflussung von Digoxin-Bestimmungsmethoden durch Digitalis-Antidot BM. Lab.med. **9**, 159, 1985.
- 41 **Harenberg J., Staiger Ch., Wahl P., Smolarz A.:** Therapie einer schweren Digitalis-Ianata-Intoxikation mit Schaf-Antidigoxin Fab. Therapiewoche **33**, 6446-6452, 1983.
- 42 **Hartmann K., Schmauser K., Schneider-Ebner M.:** Interaktionen-Kompendium 1989 API, Zürich / Frankfurt / Wien, 1988.
- 43 **Haynes B.E., Besson H.A., Wrightman W.:** Oleander tea: herbal draught of death. Ann.Emerg.Med. **14**, 350-353, 1985.
- 44 **Henderson R.P. Solomon C.P.:** Use of Cholestyramine in the Treatment of Digoxin Intoxication. Arch.Intern.Med. **148**, 745-746, 1988
- 45 **Hess T., Bütler A., Stucki P.:** Biologische Verfügbarkeit von Digoxin und Methyldigoxin bei Hepatopathien und Magen-Darm-Erkrankungen. Wien.klin.Wschr. **94**, 251-258, 1982.
- 46 **Hess T., Dubach H.U., Scholtysik G., Riesen W.:** Suicidal Digoxin Poisoning: Conventional Treatment and Antibody Therapy. Klin.Wochenschr. **60**, 401-405, 1982.
- 47 **Hess T., Stucki P. Barandun S. et al:** Treatment of a case of lanatoside C intoxication with digoxin-specific F(ab')2 antibody fragments. Am.Heart J. **98**, 767-770, 1979.
- 48 **Hess T., Stucki P., Barandun S., Scholtysik G., Riesen W.:** Antikörperbehandlung einer Digoxin-Intoxikation bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch.med.Wschr. **104**, 1273-1277, 1979.
- 49 **Hess T., Zeugin T., Weiss M.:** Suizidale Digitalisintoxikation : Ueberlegungen zur Behandlungsstrategie mit Antikörpern. Schweiz.med. Wschr. **119**, 1466-1469, 1989.
- 50 **Hess T.:** Zur Antikörpertherapie der Digitalisintoxikation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1981**.

- 51 **Horst H.-A., Kolenda K.-D., Duncker G., Schenck F., Löffler H.:**
Häufigkeit und Ausmass digitalisinduzierter Farbsehstörungen. Eine vergleichende Studie
bei subtoxischen und toxischen Digoxin- und Digitoxinserumkonzentrationen.
Med.Klin. **83** (17), 541-457, 1988.
- 52 **Hursting M.J., Raisys V.A.S., Opheim K.E.:** Drug-Specific Fab Therapy in Drug Overdose. Arch.Pathol.Lab.Med. **111**, 693, 1987
- 53 **Jones M., Hawker F., Duggin G., Falk M.:** Treatment of Severe Digoxin Toxicity with Digoxin-Specific Antibody Fragments. Anesth.Intens.Care **15** (2), 234-236, 1987.
- 54 **Jouk P.-S., Danel V., Bovier-Lapierre M., Frappat P., Barret L., Rossignol A.-M., Bost M.:** Intoxication digitale chez l'enfant traitement par fragments Fab d'anticorps anti-digoxine. Pédiatrie XXXXI (3), 237-242, 1986
- 55 **Kakrani A.L., Rajput C.S., Khandare S.K., Redkar V.E.:** Yellow oleander seed poisoning with cardiotoxicity. A case report. Indian Heart J. **33**, 31-33, 1981.
- 56 **Kaojarern S., Sukhupunyarak S., Mokkhavesa C.:** Oleander poisoning. J.Med.Assoc.Thailand **69**, 108-112, 1986.
- 57 **Katzung B.G., Pormley W.W.:** Cardiac glycosides and other drugs used in congestive heart failure. In: Katzung B.G. (Ed.). Basic and Clinical Pharmacology, 4th Edition, Prentice-Hall International Inc., Appleton and Lange, East Norwalk, Ct, USA, 1989, pp. 152-164.
- 58 **Keller F., Kreutz G., Vohringer H. et al:** Effect of plasma exchange on the steady-state kinetics of digoxin and digitoxin. Clin.Pharmacokinet. **10**, 514-523, 1985.
- 59 **Koller F., Nagel G.A., Neuhaus K.:** Internistische Notfallsituationen. 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981.
- 60 **Koren G., Klein J.:** Enhancement of Digoxin Clearance by Mannitol Diuresis: In Vivo Studies and Their Clinical Implications. Vet.Hum.Toxicol. **30** (1), 25-27, 1988.
- 61 **Koren G.:** Clinical Pharmacokinetic Significance of the Renal Tubular Secretion of Digoxin. Clin.Pharmacokinet. **13**, 334 - 343, 1987.
- 62 **Koup J.R., Jusko W.J., Elwood C.M. et al:** Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. Clin.Pharmacol.Ther. **18**, 9-20, 1975.
- 63 **Krikler D.M.:** The Foxglove, "The Old Woman From Shropshire" and William Withering. J.Am.Coll.Cardiol. **5** (5), 3A-9A, 1985.
- 64 **Kulig K.:** Countering Digoxin Toxicity. Emerg.Med. **19** (11), 114-118, 1987.
- 65 **Lai K.N., Swaminathan R., Pun C.O., Vallance-Owen J.:** Hemofiltration in Digoxin Overdose. Arch.Int.Med. **146**, 1219 - 1220, 1986.
- 66 **Lake K.D., Brown D.C., Peterson C.D.:** Digoxin toxicity enhanced systemic elimination during oral activated charcoal therapy. Pharmacother. **4**, 161-163, 1984

- 67 **Lalonde R.L., Deshpande R., Hamilton P.P., McLean W.M., Greenway D.C.:**
Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal.
Clin.Pharmacol.Ther. **37**, 367-371, 1985.
- 68 **Larbig D. et al:** Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung.
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1978.
- 69 **Lee T.H., Smith T.W.:** Serum Digoxin Concentration and Diagnosis of Digitalis Toxicity
Current Concepts. Clin.Pharmacokin. **8**, 279-285, 1983
- 70 **Lehmann H.-U., Brauer C., Hochrein H.:** Suizidale Digoxinintoxikation, behandelt mit
Antikörpern. *Med.Prax.* **80** (8), 45, 1985.
- 71 **Liebenow H., Liebenow K.:** Giftpflanzen. 3. Aufl.,
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1988.
- 72 **Lloyd B.L., Smith T.W.:** Contrasting Rates of Reversal of Digoxin Toxicity by
Digoxin-Specific IgG and Fab Fragments. *Circulation* **58** (2), 280-283, 1978.
- 73 **Maheswar R., Bramble M.G., Hardisty C.A.:** Massive digoxin overdose - successful
treatment with intravenous amiodarone. *Br.Med.J.* 287-392, 1986.
- 74 **Maixen J.M., Lelievre L.G.:** Differential inactivation of inotropic and toxic digitalis
receptors in ischemic dog heart. *J.Biol. Chem.* **262**, 12458-12462, 1987.
- 75 **Mallick B.K.:** Cardiotoxicity in yellow oleander seed poisoning.
J.Indian Med.Assoc. **82**, 296-297, 1984.
- 76 **Marbury T., Mahoney J., Juncos L. et al:** Advanced digoxin toxicity in renal failure:
treatment with charcoal hemoperfusion. *South.Med.J.* **72**, 279-286, 1978.
- 77 **Martiny S.S., Phelps S.J., Massey K.L.:** Treatment of severe digitalis intoxication with
digoxin-specific antibody fragments: A clinical review. *Crit.Care Med.* **16** (6), 629, 1988.
- 78 **Meier-Abt P.J.:** Unerwünschte Wirkungen von Medikamenten. In:
Arzneimittel-Kompendium, Register. API, Zürich / Frankfurt / Wien,
1991.
- 79 **Mooradian A.D.:** Digitalis. An Update of Clinical Pharmacokinetics, Therapeutic Monitoring
Techniques and Treatment Recommandations *Clin. Pharmacokin.* **15**, 165-179, 1989.
- 80 **Mulder L.J.M.M., van der Mast R.C., Meerwaldt J.D.:** Generalised chorea due to
digoxin toxicity *Br.Med.J.* **296**, 1262, 1988.
- 81 **Nollet H., Verhaaren H., Stroobandt R., Belpaire F.:** Delayed Elimination of
Digoxin Antidotum Determined by Radioimmunoassay. *J.Clin.Pharmacol.* **29**, 41-45,
1989.
- 82 **Ochs H.R., Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Bodem G.:** Serum Digoxin
Concentrations and Subjective Manifestations of Toxicity. *Pharmacol.* **20**,
149-154, 1980.
- 83 **Ordog G.J., Benaron S., Bhasin V., Wasserberger J., Balasubramanium S.:**
Serum Digoxin Levels and Mortality in 5,100 Patients. *Ann.Emerg.Med.* **16**, 32-39,
1987.
- 84 **Osterloh J., Herold S., Pond S.:** Oleander interference in the digoxin
radioimmunoassay in a fatal ingestion. *J.Am.Med.Assoc.* **247**, 1596-1597,
1982.

- 85 **Park G.D., Spector R., Goldberg M.J., Feldman R.D.**: Digoxin Toxicity in Patients with High Serum Digoxin Concentrations. Am.J.Med.Sci. **294** (6), 423-428, 1987.
- 86 **Pentel P.R., Salerno D.M.**: Cardiac drug toxicity: digitalis glycosides and calcium-channel and β-blocking agents. Med.J.Austral. **152**, 88-94, 1990
- 87 **Peters U., Grabensee B.**: Antikörpertherapie in der Behandlung der schweren Digitalisvergiftung. Inn.Med. **11**, 201-206, 1984.
- 88 **Poisindex**: Emergency poison identification/management system. Micromedex Inc., Englewood, Colorado 80110, 1987.
- 89 **Radin St.M., Johnson B.F.**: Pharmacokinetic Interactions with Digoxin. Clin.Pharmacokin. **15**, 227-244, 1988
- 90 **Rahn K.H., Meyer K.-H.**: Arzneimitteltherapie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1989.
- 91 **Ramazonoglu Y.M., Stocker F.P., Zysset T., Schmid B., Moser H., Weber J.W.**: A comparative study of digoxin levels by radioimmunoassay micromethod in capillary and venous blood samples in children. Helv.Paediat.Acta **38**, 329-333, 1973.
- 92 **Reisdorff E.J., Clark M.R., Walters B.L.**: Acute digitalis poisoning: the role of intravenous magnesium sulfate. J.Emerg.Med. **4**, 463-469, 1986.
- 93 **Rey H.G., Anner B.M.**: Le récepteur digitalique. Schweiz.med.Wschr. **117** (48), 1881-1887, 1987
- 94 **Rose S.R., Gorman R.L., McDaniel J.**: Fatal Digoxin Poisoning: An Unsuccessful Resuscitation with Use of Digoxin-Immune Fab. Am.J.Emerg.Med. **5**, 509-511, 1987.
- 95 **Rumack B.M., Wolfe RR, Gilfrich N.T.**: Diphenylhydantoin (phenytoin) treatment of massive digoxin overdose. Br.Heart J. **36** 405-408, 1974.
- 96 **Sandford et al**: Digoxin Overdose: Limitations of Hemoperfusion-Haemodialysis Treatment. JAMA, 1979.
- 97 **Savin H., Marcus L., Margel S., Ofarim M., Ravid M.**: Treatment of adverse digitalis effects by hemoperfusion through columns with antidigoxin antibodies bound to agarose polyacrolein microsphere beads. Am.Heart J. **113**, 1078, 1987.
- 98 **Schaumann W., Kaufmann B., Neubert P., Smolarz A.**: Kinetics of the Fab Fragments of Digoxin Antibodies and of Bound Digoxin in Patients with Severe Digoxin Intoxication. Eur.J.clin.Pharmacol. **30**, 527-533, 1986.
- 99 **Schuster H.-P.**: Checkliste Intensivmedizin. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1985.
- 100 **Seccombe D.W., Pudek M.R., Humphries K.H.**: Minimizing Analytical Interferences from Digoxin-Like Immunoreactive Substances (DLIS) in Cases of Digoxin Toxicity. JFSCA **32** (3), 650-657, 1987.
- 101 **Smith T.W., Antman E.M., Friedman P.L. et al**: Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. Part III. Prog. Cardiovasc.Dis. **27**, 21-56, 1984.

- 102 **Smith T.W., Butler V.P.Jr., Haber E., Fozzard HG., Marcus F.I., Bremner W.F., Schulman I.C., Phillips A.:** Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Experience in 26 Cases. N Engl J Med. **307** (22), 1357-1362, 1982.
- 103 **Smith T.W., Haber E., Yeatman L., Butler V.:** Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. N Engl J Med. **294** (15), 797-800, 1976.
- 104 **Smith Th.W.:** Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med. **318**, 358-365, 1988.
- 105 **Smolarz A., Abshagen U.:** Digitalis-Antikörper-Fragmente (Fab) bei 90 schweren Glykosidvergiftungen. Klinische Erfahrungen aus einer multizentrischen Studie. Herz Kreisl. **18** (6), 261-266, 1986.
- 106 **Smolarz A., Abshagen U.:** Immunopharmakologische Behandlung von 9 Digitalisvergiftungen bei Kindern mit Schaf-Antidigoxin Fab. Monatsschr.Kinderheilkd. **133**, 682-687, 1985.
- 107 **Smolarz A., Roesch E., Lenz H., Neubert P., Abshagen U.:** Erfahrungsbericht über die Behandlung von 16 schweren Glykosidvergiftungen mit Digitalis-Antikörper-Fragmenten (Fab). Z.Kardiol. **73**, 113-119, 1984
- 108 **Smolarz A., Roesch E., Lenz H., Neubert P., Abshagen U.:** Die Behandlung von 24 schweren Glykosidvergiftungen mit Schaf-Antidigoxin-Fab. 2.Aufl., Kardiologische Aspekte, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1983.
- 109 **Springer M., Olson K.R., Feaster W.:** Acute Massive Digoxin Overdose: Survival Without Use of Digitalis-specific Antibodies. Am J Emerg Med. **4**, 364-368, 1986.
- 110 **Stolshek B.S., Osterhout S.K., Dunham G.:** The Role of Digoxin-Specific Antibodies in the Treatment of Digitalis Poisoning. Med.Toxicol. **3**, 167-171, 1988.
- 111 **Strauer B.E.:** Digitalis bei Myokardinfarkt. Med.Klin. **70** (48), 1937-1946, 1975.
- 112 **Teuscher E., Lindequist U.:** Biogene Gifte. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1987.
- 113 **Thilagar S., Thirumalaikolundusubramanian P., Gopalakrishnan S. et al:** Possible yellow oleander poisoning in a neonate Indian Pediatr. **23**, 393, 1986
- 114 **Tribouilloy C., Vovan A., Isorini C., Castier B., Lesbre J.P.:** Fragments Fab d'anticorps antidigoxine et intoxication digitale aiguë. Ann.Cardiol.Angéiol. **35** (8), 469-473, 1986.
- 115 **Vincent J.L., Dufaye P., Berre J. et al:** Bretylium in severe ventricular arrhythmias associated with digitalis intoxication. Am J Emerg Med. **2**, 504-506, 1984.
- 116 **Wenger T., Butler VP Jr., Haber E. et al:** Digoxin-specific antibody treatment of digitalis toxicity: update In: Cardiac Glycosides 1785-1985. E. Erdmann, K. Greef, J.C. Skou (eds.). Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer-Verlag New York, 377-382, 1986.

- 117 **Wenger T.L., Butler V.P.Jr., Haber E., Smith T.W.:** Treatment of 63 Severely Digitalis-Toxic Patients With Digoxin-Specific Antibody Fragments
J. Am. Coll. Cardiol. 5 (5), 118 A - 123 A,
1985.
- 118 **Zilker T., v. Clarman M., Felgenhauer N., Bihlmayr J., Smolarz A.:** Durchbruch in der Therapie der lebensbedrohlichen Digitalisintoxikation durch Einsatz von Schaf-Antidigoxin-Fab-Fragmenten. Intensivbehandlung 8 (4), 149-157,
1983.
- 119 **Zucker A.R., Lacina S.J., DasGupta D.S., Fozard H.A., Mehlman D., Butler V.P. Jr., Haber E., Smith T.W.:** Fab Fragments of Digoxin-Specific Antibodies Used to Reverse Ventricular Fibrillation Induced by Digoxin Ingestion in a Child.
Pediatrics 70 (3), 468-, 1982.

LEBENSLAUF

Name:	Christoph Zeller	
Adresse:	Werkstrasse 7, 8630 Rüti	
Geburtsdatum:	26. Juli 1959	
Zivilstand:	verheiratet seit 1986	
Kinder:	Tochter geb. 1987, Sohn geb. 1989	
Ausbildung:	1966 - 1977 1977 -1981 1978 1981 1981 1983 1984 1985	Rudolf Steiner Schule Zürich Vorbereitung auf die Matura bei der AKAD in Zürich. Sprachaufenthalt in Paris Eidgenössische externe Matura Typus C Beginn des Medizinstudiums in Zürich 1. Prope 2. Prope 3. Prope
	1986 -1987 1988	Wahlstudienjahr: Staatsexamen in Zürich
Weiterbildung:	1988 Dez. -1989 Dez. 1990 Jan.- Dez.	Assistenzarzt am Toxikologischen Informationszentrum in Zürich, Chefarzt Dr. P. Meier- Abt. Assistenzarzt in der Innere Medizin, Zürcher Höhenklinik in Wald, Chefarzt Dr.
O.Brändli.	1990 April 1991 Jan.-Febr. 1991 März- April	Toxkurs II am Toxikologischen Institut in Schwerzenbach . Praxisvertretung bei Dr. med, P. Walter, Hombrechtikon. Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Toxikologischen Chefarzt Dr. P. Meier -Abt.
Informationszentrum in Zürich		