

Diplomarbeit

Antidota in der Präklinik

**Die auf Notarzteinsatzfahrzeugen mitgeführten Wirkstoffe im
Vergleich**

eingereicht von

David Leonhartsberger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 10.12.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.12.2019

David Leonhartsberger eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich hiermit bei Herrn Univ.-Prof. i. R. Mag. Dr. Beubler für die Bereitschaft bedanken, die Betreuung dieser Diplomarbeit zu übernehmen.

Ein weiteres Dankeschön gilt meinen Freunden hier in Graz. Sowohl denen, die ich auf der Uni, als auch denen, die ich beim Roten Kreuz Graz-Stadt kennengelernt habe. Besonderer Dank gilt dem Medizinercorps. Ohne das regelmäßige Training darin, Nächte ohne Schlaf zu verbringen, hätte ich die Arbeit nicht in dieser kurzen Zeit fertigstellen können.

Danke auch an Akis. Du hast mir zur richtigen Zeit, den passenden Motivationsschub verpasst, um die Arbeit fertigstellen zu können.

Stephan, auch wenn wir nicht mehr im gleichen Bundesland wohnen, haben wir es trotzdem geschafft, uns durch stundenlange Telefonate gegenseitig vom Schreiben abzuhalten. Die Kombination aus uns beiden spricht nicht unbedingt für grenzenlose Produktivität, letztendlich werden wir aber trotzdem gleichzeitig fertig. Dieser Umstand hat sich sowohl durch unser Studium als auch durch unsere MC-Laufbahn gezogen und wird sich hoffentlich nie ändern.

Helena, danke dafür, dass du alle meine Stimmungsschwankungen, Motivationstiefs und Anfälle von übermäßiger Motivation mitgemacht hast. Danke für die Bändigung unseres Ungeheuers und Sorry für die Nächte, die du allein im Bett verbracht hast während ich geschrieben habe. Auch du wirst an diesen Punkt kommen, dann werde ich für dich da sein.

Der größte Dank gebührt letztendlich meiner Familie. Ihr habt keine meiner Entscheidungen jemals in Frage gestellt und mich zu jedem Zeitpunkt und in jeglicher Hinsicht, unterstützt. Ihr seid meine moralischen Vorbilder und ich bin mir sicher, dass ihr mir damit die beste Grundlage für die Ausübung meines zukünftigen Berufes mitgegeben habt. Besonderer Dank an Eva und Hannah fürs Korrekturlesen, sowie an Franz und Margarethe für einfach Alles.

Zusammenfassung

Die Verabreichung von Gegengiften besitzt neben der Behandlung von allgemeinen Symptomen einen wesentlichen Stellenwert in der Therapie von Vergiftungsnotfällen. Davon ausgehend, dass über 70% der Vergiftungen durch Arzneimittel und Chemikalien verursacht werden[1, 2] und diese zu einem großen Teil durch Antidota therapierbar sind, wird der Stellenwert dieser Medikamentengruppe sichtbar gemacht.

In dieser Arbeit werden die mitgeführten Antidote auf den Notarztsystemen Graz Ost und Heidelberg miteinander verglichen. Am Grazer Notarzteinsatzfahrzeug (NEF Graz Ost) werden zum jetzigen Zeitpunkt 11 verschiedene als Antidot verwendbare Wirkstoffe mitgeführt. Am NEF Heidelberg hingegen nur 8. Das NEF Heidelberg führt einen Wirkstoff mit, der in Graz nicht mitgeführt wird. Umgekehrt sind es 4 Wirkstoffe, die ausschließlich in Graz mitgeführt werden. Diese Diskrepanz soll analysiert und aufgearbeitet werden. Nur weil ein System mehr Material mitführt, bedeutet dies nicht, dass die Patientinnen und Patienten besser versorgt werden.

Abschließend wird eine Empfehlung hinsichtlich der optimalen Ausstattung mit Antidot abgegeben. Diese beruht sowohl auf der „Bremer Liste“, die eine Minimalausstattungsempfehlung darstellt, als auch auf der Analyse und Durchsicht von wissenschaftlichen Arbeiten und Artikeln.

Abstract

In case of emergency poisonings, the treatment with antidotes has the highest priority besides the treatment of general symptoms. This becomes visible when we look close at the data of poisonings showing that 70 percent of all are caused by chemicals and common drugs. In this thesis the antidotes carried by two different emergency units are compared. In Graz there are 11 different antidotes carried by the rapid response vehicle “NEF Graz Ost” while the RRV “NEF Heidelberg” has only 8 different substances on theirs.

NEF Heidelberg has one antidote which NEF Graz Ost does not have. NEF Graz Ost has four. This seemingly small but in case of an emergency big difference will be analysed in this paper. The fact that one RRV has more materials does not mean that the patients’ treatment and outcome is better. To conclude there will be a recommendation on which antidotes to carry on an emergency unit. This recommendation will be based on the “Bremer Liste”, which is a minimum recommendation on which antidotes to carry on rapid response vehicles on the one hand. On the other hand, it will be based on the analysis of topic related articles and papers.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.2 Häufigkeit von Vergiftungen.....	1
1.3 Noxen und Gewichtung der Intoxikationen.....	2
1.3.1 Giftinformationszentrum-Nord (Deutschland).....	2
1.3.2 Vergiftungsinformationszentrale (Österreich).....	4
1.4 Vergiftungen im Rettungsdienst.....	5
1.5 Allgemeine Toxikologie.....	6
1.5.1 Exposition.....	6
1.5.2 Toxikokinetik.....	7
1.5.3 Toxikodynamik.....	9
1.6 Spezielle Toxikologie.....	9
1.6.1 Reversible und irreversible Giftwirkung.....	9
1.6.2 Toxizität.....	10
1.6.3 Schweregrade von akuten Vergiftungen.....	10
1.6.4 Erstbehandlung von Vergiftungen.....	11
1.6.5 Intoxikation durch Inhalation.....	12
1.6.6 Intoxikation durch Arzneimittel.....	13
1.6.7 Intoxikation durch Drogen.....	14
1.6.8 Intoxikation durch Pflanzen.....	15
1.6.9 Intoxikation durch Tiere.....	15
2 Material und Methoden.....	16
3 Intoxikationen.....	17
3.1 Allgemeines.....	17

3.1.1	Cholinergika.....	17
3.1.2	Anticholinergika.....	18
3.1.3	Flusssäure.....	20
3.1.4	Benzodiazepine.....	20
3.1.5	Cyanide / Blausäure.....	22
3.1.6	Opioide.....	24
3.1.7	Paracetamol.....	24
3.1.8	Chloroquin.....	26
3.1.9	Tenside.....	28
4	Ergebnisse - Resultate.....	29
4.1	Allgemeines.....	29
4.2	Bremer Liste.....	29
4.2.1	Aktivkohle.....	30
4.2.2	Atropin.....	31
4.2.3	Naloxon.....	32
4.2.4	4-DMAP.....	33
4.2.5	Toloniumchlorid.....	33
4.3	Weitere mitgeführte Antidota.....	34
4.3.1	Hydroxycobalamin.....	34
4.3.2	Natriumthiosulfat.....	35
4.3.3	Flumazenil.....	35
4.3.4	N-Acetylcystein.....	36
4.3.5	Calciumgluconat.....	37
4.3.6	Physostigmin.....	37
4.3.7	Simeticon.....	38
4.3.8	Biperiden.....	39
4.3.9	Diazepam.....	39
5	Diskussion.....	40
5.1	Ist-Situation.....	40
5.1.1	NEF Graz Ost.....	41
5.1.2	NEF Heidelberg.....	44
5.2	Ausstattungsliste.....	46
5.3	Kommentar zur Ausstattungsliste.....	47
5.4	Platzierungsvorschlag (Aufteilung).....	48

5.5	Kommentar zum Platzierungsvorschlag.....	49
6	Literaturverzeichnis.....	50

Glossar und Abkürzungen

4-DMAP: 4-Dimethylaminophenol

ATP: Adenosintriphosphat

bzw.: beziehungsweise

CO: Kohlenstoffmonoxid

GABA: Gamma-aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)

GIZ: Giftinformationszentrum

Hb: Hämoglobin

MetHb: Methämoglobin

NAH: Notarzhubschrauber

NAW: Notarzwagen

NEF: Notarzteinsatzfahrzeug

RTW: Rettungswagen

RRV: rapid response vehicle (sinngemäß entsprechend Notarzteinsatzfahrzeug)

SDAC: single dose activated charcoal (Einmalgabe medizinischer Aktivkohle)

v.a.: vor allem

VIZ: Vergiftungsinformationszentrale

WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

z.B.: zum Beispiel

ZNS: Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Das LADME Konzept ©chemgapedia.de [4].....	7
Abbildung 2 Die Verstoffwechslung von Paracetamol (=Acetaminophen) ©NEJM Heard, K.J. 2008 [18].....	25
Abbildung 3 - Antidot-Set NEF Graz Ost.....	42
Abbildung 4 - Antidot-Set NEF Graz Ost offen.....	42
Abbildung 5 - Kreislaufkoffer NEF Graz Ost.....	43
Abbildung 6 - Diazepam (Gewacalm®) im Kühlfach des NEF Graz Ost.....	43
Abbildung 7 - Kühlfach NEF Heidelberg F3; [30].....	44
Abbildung 8 - Kreislafrucksack NEF Heidelberg Fach K1; [30].....	45
Abbildung 9 - Kreislafrucksack NEF Heidelberg Fach K13; [30].....	45
Abbildung 10 - Vorschlag wie Antidota im NEF aufgeteilt werden sollten.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Aufschlüsselung der telefonischen Anfragen im Jahr 2018 nach Berufsgruppen [1, 2].....	2
Tabelle 2 - Noxen und Gewichtung der Intoxikationen GIZ-Nord / Deutschland 2018 [2].....	3
Tabelle 3 - Auflistung der Noxen in Österreich 2018 [1; sowie nach Anfrage per e-mail].....	4
Tabelle 4 - Symptome der CO Vergiftung.....	13
Tabelle 5 - Am NEF Graz Ost und am NEF Heidelberg mitgeführte Antidota[30].	40
Tabelle 6 - Universelle Antidot-Ausstattungsempfehlung für Notarzteinsatzfahrzeuge.....	46

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die grundlegende Einteilung dieser Arbeit soll aus vier Abschnitten bestehen. Zuerst werden allgemeine Informationen über die Häufigkeit von Vergiftungen in Österreich und Deutschland angeführt, sowie ein kurzer Exkurs in die allgemeine und spezielle Toxikologie unternommen. Anschließend werden Vergiftungen mit ausgewählten Substanzgruppen erörtert und damit einhergehend, im darauffolgenden Kapitel, die Verwendung von Gegengiften im Notarztdienst beschrieben. Zuletzt wird die Ist-Situation bezüglich der medikamentösen Ausstattung von Antidotarien auf Notarzteinsatzfahrzeugen (NEF) anhand von aktuellen Inventarlisten aus Fahrzeugen des Notarztdienstes analysiert. Dabei wird überprüft, ob Änderungen an den verwendeten Inventarlisten sowohl hinsichtlich der Art als auch der mitgeführten Menge sinnvoll wären, sowie ein Vorschlag für eine universelle Inventarliste abgegeben.

1.2 Häufigkeit von Vergiftungen

In der folgenden Tabelle werden die telefonischen Anfragen an das deutsche Giftinformationszentrum-Nord „GIZ-Nord“, zuständig für die Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein, und an die österreichische Vergiftungsinformationszentrale „VIZ“ nach Qualifikation der Anruferin oder des Anrufers aufgeschlüsselt. Die vorliegenden Daten beziehen sich auf das Jahr 2018 und wurden zur besseren Übersicht tabellarisch aufgearbeitet.

	GIZ-Nord (DE)	VIZ Österreich
Allgemeine Öffentlichkeit / Laie	23.350 (ca. 58%)	15.078 (ca. 65.5%)
Not-(Ärztin/Arzt) & Krankenhaus	14.522 (ca. 36%)	5.746 (ca. 25.7%)
andere Heilberufe & Rettungsdienst	2.442 (ca. 6%)	1.739 (ca. 7.6%)
Andere (Tierarzt, Kindergarten)		456 (ca. 1.5%)
SUMME	40.314	23.019

Tabelle 1 - Aufschlüsselung der telefonischen Anfragen im Jahr 2018 nach Berufsgruppen [1, 2]

Es zeigt sich eine annähernd ähnliche Verteilung der Anrufergruppen an die jeweiligen Vergiftungsinformationsstellen. Die Häufigkeiten der Anrufe in Österreich liegen bei 5,8% (1327 Anrufe) durch den Rettungsdienst. Die Anrufe durch den Notarzt / die Notärztin selbst liegen bei 0,7% (161 Anrufe) im Jahr 2018. Im Jahresbericht 2018 des deutschen GIZ-Nord gibt es keine genaue Aufschlüsselung wie viele Anrufe nur vom Rettungsdienst kommen. Mit ca. 6% kommen Heilberufe und Rettungsdienst gemeinsam aber auf einen ähnlichen Prozentsatz wie in Österreich.

1.3 Noxen und Gewichtung der Intoxikationen

1.3.1 Giftinformationszentrum-Nord (Deutschland)

In der folgenden Tabelle werden die unterschiedlichen Noxen, dargestellt als Hauptgruppen, sortiert nach Häufigkeit aufgelistet. Die Abkürzungen S1 bis S7 beschreiben den Schweregrad der Vergiftungserscheinung, die Legende ist nachfolgend angeführt.

Legende für Tabelle 4:

S1 ... verstorben

S5 ... symptomlos

S2 ... schwer

S6 ... nicht beurteilbar

S3 ... mittel

S7 ... nicht dokumentiert

S4 ... leicht

Hauptgruppe	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	Summe
Arzneimittel	12	676	2114	5170	4148	1734	32	13886
Chemische Produkte	2	92	398	3515	5430	1141	11	10589
Pflanzen	3	13	73	989	2354	449	3	3884
Kosmetika/ Hygieneprodukte	1	1	48	899	1518	173	5	2645
Nahrungs- und Genussmittel	1	13	160	828	1050	456	3	2511
Umwelt (eindeutige Zuordnung unmöglich)	1	23	31	215	410	287	7	974
Grundsubstanzen (Stoffe ohne def. Anw.-Geb.)	0	17	55	280	270	218	2	842
Drogen	3	54	254	246	30	218	3	808
Pestizide	2	4	30	187	365	168	2	758
Pilze	0	3	30	64	71	203	1	372
Tiere	0	3	38	131	42	85	1	300
Agrochemikalien (außer Pestizide)	0	0	1	41	151	18	0	211
Tierarzneimittel	0	4	5	42	65	28	0	144
Waffen	1	0	11	44	14	26	0	96

Tabelle 2 - Noxen und Gewichtung der Intoxikationen GIZ-Nord / Deutschland 2018 [2]

Aus dieser Tabelle ist sehr gut ersichtlich, dass die häufigsten Vergiftungen durch für den Menschen bestimmte Arzneimittel verursacht werden. Die in der obigen

Tabelle angeführten 13886 Fälle entsprechen etwa 36,5% aller Anfragen an das deutsche GIZ-Nord im Jahr 2018. Die meisten Todesfälle sowie schwere und mittelschwere Vergiftungen werden durch Arzneimittel verursacht. Von der Gesamtzahl dahinterliegend, mit 10589 Fällen, entsprechend 27,9%, liegen Vergiftungen mit chemischen Produkten. Die Zahl der Todesfälle und schweren Vergiftungen liegt hier allerdings bedeutend niedriger. Vergiftungen mit Pflanzen finden sich mit großem Abstand auf dem dritten Platz.

1.3.2 Vergiftungsinformationszentrale (Österreich)

Folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Vergiftungsinformationsanfragen an die österreichische VIZ, gereiht nach Häufigkeit, aufgeteilt nach Übergruppen. Die Gewichtung des Schweregrads ist leider nicht verfügbar, hierzu liegen in den genannten Quellen keine entsprechenden Daten für das Jahr 2018 vor.

Medikamente human	9531	38.52%
Chemische Stoffe	8782	35.50%
Pflanzen	2768	11.19%
andere Noxen (Produkte für Haustier-Haltung, Spielzeug, weitgehend inerte Festkörper z.B. Fremdkörper, Knicklicht, Spielzeuginhalt, Styropor und unbekannte Noxen, Desinfekt inkl. D08A, M)	1043	4,22%
Genussmittel	1017	4.11%
Lebensmittel (inklusive Pilzgerichte, Nahrungsergänzung)	913	3.69%
Suchtmittel	213	0,86%
Pilze	146	0,59%
undefinierte Noxen (Reaktionsprodukte unklarer biochemischer Reaktionen und andere undefinierte Mischungen, zum Beispiel Brandgase/Schmor-/Pyrolysegase, Metalldämpfe, Abwasser, Jauche etc.)	127	0,51%
Tiere	111	0,45%
Tierarzneien	90	0.36%

Tabelle 3 - Auflistung der Noxen in Österreich 2018 [1; sowie nach Anfrage per e-mail]

Die angeführte Tabelle zeigt für Österreich eine ähnliche Verteilung der Anfragen wie in Deutschland. Mit 38.5% bzw. 35.5% bilden Arzneimittel und Chemikalien den größten Anteil aller Anfragen. Eine gesonderte Aufschlüsselung nach Schweregrad der Vergiftung ist für das Jahr 2018 selbst nicht verfügbar, es kann aber von ähnlichen Zahlen wie in Deutschland ausgegangen werden.

Genau wie in Deutschland finden sich die Vergiftungen mit Pflanzen auf dem dritten Rang.

1.4 Vergiftungen im Rettungsdienst

Die Häufigkeit von Vergiftungseinsätzen im Rettungsdienst ist eher gering. Genaue Zahlen sind aufgrund der Vielzahl an auslösenden Ursachen schwer zu kategorisieren. Die Versorgung von intoxikierten Patientinnen und Patienten bringt allerdings einige Besonderheiten mit sich.

Bei Vergiftungseinsätzen, speziell bei Vergiftungen mit unbekanntem Stoffen oder in unklaren Situationen mit mehreren Patientinnen oder Patienten mit den gleichen Symptomen, muss unbedingt höchster Wert auf den Eigenschutz gelegt werden. Dieser beinhaltet unter anderem folgende Faktoren:

- Tragen von entsprechender Schutzkleidung (Schuhe, Helm, Brille, Handschuhe, ...)
- Freigabe des Einsatzortes durch Spezialkräfte (Im Zweifelsfall, bei unklarer Ursache bzw. bei mehreren betroffenen Personen)
- Tragen eines CO-Warners am Körper
- Vorsicht bei der Gabe von Naloxon (abhängige Patientinnen oder Patienten können im akuten Entzug aggressiv reagieren)
- Augen offenhalten und mitdenken, eigenes Verhalten an Szenerie anpassen und nichts riskieren

Ein häufiges Einsatzstichwort bei Notarzteinsätzen lautet wohl „Alkoholvergiftung“. Diese Patientengruppe wird in dieser Arbeit nicht näher bearbeitet.

Die häufigsten Vergiftungsnotfälle werden durch Arzneimittel verursacht. Im Gegensatz zu anderen Noxen ist die Wirkung von Arzneimitteln auf den Körper für die Notärztin oder den Notarzt meist nachvollziehbar bzw. vorhersehbar. Durch die große Anzahl an erhältlichen Arzneimitteln ist auch eine Vielzahl an Symptomen oder Symptomgruppen denkbar. Die Sicherung der Vitalfunktionen ist daher vordergründig. Diese besteht aus allgemeinen notärztlichen Tätigkeiten und kann, je nach Situation, durch die Gabe eines oder mehrerer Antidota ergänzt werden.

1.5 Allgemeine Toxikologie

Im Bereich der Toxikologie gibt es drei Hauptfaktoren, welche für die Auswirkungen des Giftes auf den Körper entscheidend sind:

- die Exposition
- die Toxikokinetik
- die Toxikodynamik

1.5.1 Exposition

Hinsichtlich der Exposition gilt neben der Menge und der Art der Exposition vor allem die Dauer als entscheidend. Bei der Inhalation eines giftigen Stoffes steht hierbei zum Beispiel die Aufenthaltsdauer in der vergifteten Atmosphäre im Vordergrund. Bei Giften, die über die Haut aufgenommen werden, ist es wichtig, das Agens so schnell wie möglich zu entfernen. Bei Stoffen, die im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden, ist die schnellstmögliche Entfernung oft schwierig. Forciertes Erbrechen und Magenspülung werden aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen, nur mehr nach strengster Indikationsstellung empfohlen. Der entscheidendste Faktor ist, wie in der ganzen Pharmakologie, auch hinsichtlich der Exposition, der Stoff selbst. Manche Stoffe können innerhalb von Sekunden schwere Schäden anrichten, bei wieder anderen kann es Jahre dauern bis Symptome auftreten.

Es werden die akute und die chronische Vergiftung unterschieden. Bei der akuten Vergiftung wird innerhalb von kurzer Zeit eine giftige Menge des Stoffs aufgenommen, bei der chronischen Vergiftung meist über einen längeren Zeitraum. Bezugnehmend auf einen Stoff, kann dieser, bei akuter und chronischer Aufnahme, unterschiedliche Symptome verursachen [3].

1.5.2 Toxikokinetik

Die Toxikokinetik leitet sich von der Pharmakokinetik ab. Als Grundbausteine der Pharmakokinetik kann die englische Abkürzung LADME verwendet werden[4]:

- Liberation (Freisetzung)
- Absorption (Aufnahme)
- Distribution (Verteilung)
- Metabolism (Verstoffwechslung)
- Excretion (Ausscheidung)

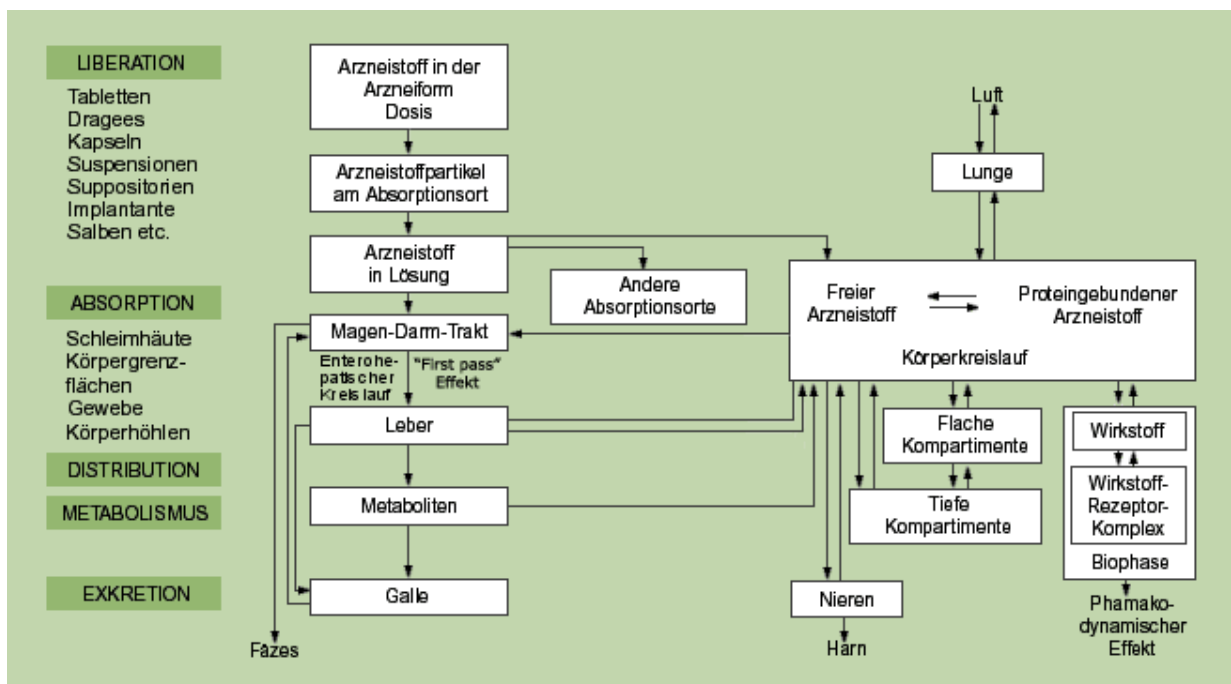


Abbildung 1 - Das LADME Konzept ©chemgapedia.de [4]

Die Freisetzung eines Wirkstoffes kann über verschiedene Wege erfolgen. Sie kann schnell oder auch langsam über einen längeren Zeitraum erfolgen. Je nach Art des Gifts kann dies unterschiedliche Auswirkungen auf den Organismus haben. Die Aufnahme wurde im letzten Punkt bereits kurz angesprochen. Die Wege, wie ein Stoff in den Organismus gelangen kann und welche Schäden er anrichtet, sind sowohl vielfältig als auch von zahlreichen Faktoren abhängig. Der orale Weg ist mit 76%, gefolgt von der Inhalation mit 8%, der häufigste. Die Aufnahme über den rektalen, subkutanen und intravenösen Weg ist mit insgesamt 10% seltener. Häufiger ist die dermale Aufnahme mit 6% [5]. Sofern kein direkter Schaden in Form von z.B. Verätzungen erfolgt, beginnt anschließend die Verteilung im Körper. Diese erfolgt über die Körperflüssigkeiten, allen voran über das Blut, in das Gewebe bis zu den Zellen. Der Mechanismus der Verteilung hängt von zahlreichen Faktoren, wie zum Beispiel der Plasmaproteinbindung des Stoffes ab. Der Metabolismus, auch als Biotransformation bezeichnet, geschieht zum größten Teil in der Leber. Ein Stoff kann sowohl in seiner ursprünglich aufgenommenen Form als auch erst nach der Umwandlung in Metaboliten schädlich oder giftig für den Organismus sein.

Die Ausscheidung eines Stoffs aus dem Körper erfolgt meist über die Nieren und den Harn, kann aber auch über die Leber und die Fäzes, die Haut, die Lunge oder die Muttermilch erfolgen.

Zusätzlich zu den genannten Punkten sollte noch die Speicherung, auch Bioakkumulation genannt, angeführt werden. Diese ist vor allem bei chronischen Vergiftungen beziehungsweise bei Stoffen, die nicht oder nur unzureichend ausgeschieden werden, relevant. Sie ist für jeden Stoff individuell und somit unterschiedlich.

1.5.3 Toxikodynamik

Die Toxikodynamik beschreibt die Wirkung des Giftes auf den Organismus. Diese hängt vor allem davon ab, welche Konzentration erreicht wird. Da dies durch die Toxikodynamik bestimmt wird, sind diese zwei Faktoren immer gemeinsam zu betrachten.

Ein zentraler Punkt in der Toxikodynamik ist also die Betrachtung der Dosis. Bestimmte Stoffe, vor allem Arzneimittel, werden zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Wenn man als Beispiel, das in der Anästhesie bzw. Notfallmedizin häufig eingesetzte synthetische Opioid Fentanyl nimmt, wird bei titrierter intravenöser Applikation von 50-100µg in Kombination mit anderen Maßnahmen, wie Ruhigstellung einer verletzten Extremität oder begünstigter Lagerung, meist eine ausreichende Analgesie erzielt. Wenn die therapeutische Breite aber überschritten wird, als fiktives Beispiel wird die intravenöse Applikation von 500µg Fentanyl angenommen, liegt eine akute Opioid Intoxikation mit lebensbedrohlicher Bradypnoe oder Atemstillstand vor. Ein besonderes Augenmerk muss also auf der therapeutischen Breite liegen. Spricht man von niedriger therapeutischer Breite, liegen die therapeutische und die letale Dosis nahe beieinander. Bei hoher therapeutischer Breite ist das Risiko, die letale Dosis zu erreichen, niedriger.

Die therapeutische Breite und das daraus resultierende Risiko einer Vergiftung mit dem jeweiligen Wirkstoff sind individuell unterschiedlich.

1.6 Spezielle Toxikologie

1.6.1 Reversible und irreversible Giftwirkung

Die toxische Wirkung von Stoffen kann reversibel oder irreversibel sein. Ist eine Wirkung irreversibel, kann von außen nicht entgegengewirkt werden. Beispiele hierfür wären etwa die Modifikation der DNA, die bei ungenügender Reparatur durch körpereigene Mechanismen als bleibender Schaden fortbesteht. Diese Schädigung kann sich zum Beispiel in erhöhtem Risiko für Kanzerogenese niederschlagen. Als Exempel für reversible Giftwirkung kann die Vergiftung mit

Kohlenstoffmonoxid angeführt werden. Die schädigende Wirkung besteht in der reversiblen Bindung von CO an das Hämoglobin. Dieses ist dann vorübergehend nicht in der Lage Sauerstoff zu transportieren[6].

1.6.2 Toxizität

Entscheidend für die Toxizität auf einen Organismus ist das Verhältnis von absoluter aufgenommener Stoffmenge zur Toxizität der Substanz. Angegeben bzw. abgeschätzt wird die Toxizität mittels der LD50 (letale Dosis). Diese gibt die Stoffmenge an, bei der 50% der Individuen sterben. Zu beachten ist zudem die Art der Aufnahme. Vordergründig sind hierbei der First-Pass Effekt und die Geschwindigkeit der Resorption[6] hervorzuheben.

1.6.3 Schweregrade von akuten Vergiftungen

Diese Einteilung erfolgt nicht aufgrund der aufgenommenen Dosis oder der Art des Stoffs, sondern allein durch die klinische Symptomatik[6].

Grad 1: Leichte Vergiftung, die ohne ärztliche Maßnahmen von allein abklingt und keine schweren Symptome zeigt.

Grad 2: Mittelschwere Vergiftung, die üblicherweise ärztliche Maßnahmen verlangt und länger andauernde Symptome mit sich bringt, jedoch nicht lebensbedrohlich ist.

Grad 3: Schwere Vergiftung, die lebensbedrohliche Symptome hervorruft und ohne ärztliche Maßnahmen nicht überlebt wird.

Grad 4: Tödliche Vergiftung.

1.6.4 Erstbehandlung von Vergiftungen

Je nach Schweregrad der Vergiftung, wenn ärztliche Maßnahmen angezeigt sind, müssen entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Diese beinhalten:

- Sicherung der Vitalfunktionen
- primäre Giftelimination
- sekundäre Giftelimination
- Antidotgabe

Sicherung der Vitalfunktionen:

Nach Beendigung der Exposition, Retten aus vergifteter Umgebung oder dem Entfernen der Noxe von der Haut, liegt die Aufgabe der Notärztin oder des Notarztes in der Sicherung der Vitalfunktionen. Dazu gehören sowohl die Sicherung eines kompromittierten Atemwegs als auch die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Kreislaufs.

Primäre Giftelimination:

Diese beschreibt die schnellstmögliche Entfernung von bereits ingestierten, aber noch nicht vollständig absorbierten Stoffen. Forciertes Erbrechen kann mittels Sirup Ipecacuanhae ausgelöst werden [3], wird aber, genau wie die Magenspülung, aufgrund der Aspiration als Komplikation weitgehend nicht mehr empfohlen. Zielführender ist, sofern der aufgenommene Stoff dadurch gebunden werden kann, die Gabe von medizinischer Aktivkohle. Diese kann auch bei intubierten Patientinnen und Patienten mittels Magensonde verabreicht werden.

Sekundäre Giftelimination:

Die rasche Elimination von bereits aufgenommenem Gift ist vordergründig [3]. Aktivkohle kann, vor allem durch repetitive Gabe, auch zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von bereits biliär eliminierten Giftstoffmetaboliten verwendet werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, zusätzlich Laxantien zu verabreichen, um eine Ausscheidung des kontaminierten Stuhls zu gewährleisten. Die Alkalisierung des Urins erhöht durch eine Reduktion der Rückresorption saurer Giftstoffe und -Metaboliten deren Ausscheidung. Sie erfolgt durch die Gabe von Bicarbonat und ist bei Vergiftungen mit Salicylaten und Barbituraten häufig zielführend. Der pH Wert des Blutes muss dabei engmaschig monitiert werden[6]. Zusätzliche extrakorporale Eliminationsverfahren stellen die Hämo-perfusion und die Hämodialyse dar.

Antidotgabe:

Gemessen an der Vielzahl von Giftstoffen gibt es nur wenige spezifische Gegengifte, daher bleibt oft nur die symptomatische Therapie. Die wichtigsten und gebräuchlichsten Gegengifte werden in den nachfolgenden Kapiteln aufgearbeitet.

1.6.5 Intoxikation durch Inhalation

Die wohl häufigste Vergiftung durch Inhalation, mit der eine Notärztin oder ein Notarzt im Dienst konfrontiert wird, ist die Vergiftung mit Rauchgasen. Diese beinhaltet sowohl die Inhalation von Kohlenstoffmonoxid, welches bei unvollständiger Verbrennung entsteht, als auch die Inhalation von hochgiftiger Blausäure, die bei Wohnungsbränden entstehen kann.

Am entscheidendsten für die Schwere der Vergiftung ist die Expositionsdauer im Brandrauch. Die Diagnose einer CO Vergiftung kann durch den Einsatz eines speziellen Pulsoxymetrie-Sensors und konsekutiver Messung des CO-beladenen Hämoglobinanteils gestellt werden.

CO-Hb (%)	Symptome
> 5	leichte Kopfschmerzen
6 – 20	Kopfschmerzen, Luftnot, Kurzatmigkeit
21 – 30	starke Kopfschmerzen, ZNS-Symptome, Übelkeit, Müdigkeit
31 – 40	starke Kopfschmerzen, Verwirrung, Brechreiz
41 – 50	Verwirrung, Bewusstlosigkeit, Tachykardie
51 – 60	Krampfanfall, Koma, Apnoe, Schock

Tabelle 4 - Symptome der CO Vergiftung

Die Belastung des Körpers durch Cyanide kann präklinisch nicht gemessen werden. Die Verdachtsdiagnose ist daher klinisch und in Zusammenschau mit der CO-Messung zu stellen.

Eine in den letzten Jahren häufiger verwendete Suizidmethode ist die CO-Intoxikation durch das Verwenden von Einweggrills in geschlossenen Räumen. Eine ebenfalls neuere Suizidmethode ist die Erzeugung von Schwefelwasserstoff (H₂S) durch die Vermengung von Chemikalien. Wenn dies in geschlossenen Räumen erfolgt, tritt nach wenigen Atemzügen Bewusstlosigkeit und nach einigen Minuten der Tod durch die Blockade der Atmungskette ein. Sollte sich eine derartige Situation zeigen, steht der Eigenschutz absolut im Vordergrund und die Rettung der Patientin oder des Patienten darf ausschließlich durch Spezialkräfte erfolgen.

1.6.6 Intoxikation durch Arzneimittel

Diese Art der Vergiftung ist die häufigste unter den präklinischen Vergiftungseinsätzen. Die Ursachen dafür können sowohl in unbeabsichtigter Überdosierung oder Medikamentenverwechslung, vor allem bei älteren Menschen, als auch in suizidaler Absicht liegen. Wenn Kinder Zugang zu Medikamentenschränken oder -schachteln haben, können sie diese fälschlicherweise für Süßigkeiten halten und einnehmen.

Bei diesen Einsätzen muss vor allem versucht werden, die Art und die Menge der eingenommenen Tabletten herauszufinden. Je nach Situation kann das Durchsuchen von Mülleimern oder der Umgebung nach Hinweisen, wie Medikamentenlisten oder leeren Medikamentenverpackungen, hilfreich sein. Die Therapie hängt vom (von den) eingenommenen Wirkstoff(en) ab und ist entweder allgemein und symptomorientiert oder wird durch die zusätzliche Gabe von Antidota unterstützt.

1.6.7 Intoxikation durch Drogen

Den Inbegriff des Drogennotfalls stellt klassischerweise die Heroinintoxikation durch intravenöse Applikation dar. Tatsächlich ist der Missbrauch von Heroin im Falle einer Überdosierung oft lebensbedrohlich. Ausschlaggebend dafür sind sowohl der unbekannte Reinheitsgrad des illegal beschafften Heroins als auch die immer höhere benötigte Dosis, um ein „High“ zu erreichen. Dies ist durch die Abstumpfung der Opioidrezeptoren bei regelmäßigem Konsum bedingt. Vor allem in Ballungszentren wie Großstädten, wo diese Notfälle häufig auftreten, wird oftmals die Therapie durch Antagonisierung mittels Naloxon gewählt. Dabei ist jedoch Vorsicht geboten, da diese Patientinnen und Patienten durch den plötzlichen Entzug oftmals aggressiv reagieren können.

Der inhalative Konsum von Cannabis führt selten zu schwereren Vergiftungserscheinungen. Häufig wird von Herzrasen und einem Engegefühl in der Brust berichtet. Diese Symptome rühren jedoch meist von Angstgefühlen und Panikattacken her und sind durch verbale Beruhigung oder die Gabe von Benzodiazepinen zu therapieren.

Der Konsum von Kokain erfolgt meist nasal. Es kann aber auch geraucht oder intravenös appliziert werden. Die Wirkung setzt meist sofort ein. Wenn Kokain überdosiert wird, auch hier liegt das Problem im unbekanntem Reinheitsgrad des Produkts, können durch die α - und β -adrenerge Wirkung Hypertonie und Tachykardie mit konsekutiver myokardialer Ischämie und Angina Pectoris – Symptomatik auftreten.

Generell steht bei Drogennotfällen oft eine unklare Mischintoxikation im Raum. In erster Linie sollten die Symptome der Patientin oder des Patienten therapiert und gegebenenfalls die Vitalfunktionen gesichert werden.

1.6.8 Intoxikation durch Pflanzen

Vergiftungen durch Pflanzen passieren häufig, wenn Kleinkinder versehentlich Teile von Garten- oder Hauspflanzen essen. Bis auf einige Ausnahmen stellt dies im Regelfall kein großes Problem dar. Die gefährlichste der in Europa verbreiteten Pflanzen ist die Europäische Eibe (*Taxus baccata*). Bis auf den Samenanlage sind alle Pflanzenteile hochgiftig. Wenn aus den Blättern ein Getränk zubereitet und getrunken wird, kann dies zum Tod führen. Das Gift der Pflanze verursacht schwere kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome. Es existiert kein Antidot. Am deutschen GIZ-Nord bezogen sich im Jahr 2015 mehr als 80% der Anfragen wegen Pflanzenvergiftungen auf Kinder, die versehentlich Pflanzenteile gegessen hätten. Es entwickelten sich, wenn überhaupt, nur minimale und ungefährliche Symptome. Schwere Vergiftungen wurden durch Rhododendren, Riesen-Bärenklau und die Europäische Eibe verursacht. Die Vergiftung im Fall der Europäischen Eibe geschah in suizidaler Absicht und endete tödlich.

1.6.9 Intoxikation durch Tiere

Vergiftungen durch Tiere sind in Österreich und Deutschland relativ selten. Im Jahr 2018 machten diese in beiden Ländern weniger als 0,5% aller Anrufe in den jeweiligen Informationszentren für Vergiftungen aus. Vergiftungen durch Tiere werden größtenteils durch exotische Tiere, wie z.B. Klapperschlangen, verursacht. Für solche Fälle haben die jeweiligen Informationszentren Listen mit Kontaktdaten bezüglich der Verfügbarkeit von spezifischen Gegengiften. Diese werden manchmal in Zoos, aber häufiger in Universitätskliniken vorgehalten. Im Jahr 2015 gab es in Deutschland 314 Anrufe bezüglich Tierversgiftungen. In 5 Fällen lag eine schwere Vergiftung vor, 4 davon durch Schlangenbisse verursacht[7].

2 Material und Methoden

Die Basis dieser Arbeit stellt die Aufarbeitung der Inventarlisten des NEF Graz Ost und des NEF Heidelberg dar. Diese wurden tabellarisch aufbereitet und gegenübergestellt.

Weiters erfolgte eine gründliche Literaturrecherche über die Verwendung von Antidoten in der Notfallmedizin und Empfehlungen führender Toxikologen bzw. Toxikologinnen und Intensivmedizinern bzw. Intensivmedizinerinnen.

Grundpfeiler für die allgemeine Aufarbeitung der Toxikologie waren Fachbücher aus dem Bereich der Pharmakologie und Toxikologie.

Die in dieser Arbeit verwendeten Studien wurden größtenteils über die medizinische Literaturdatenbank „PubMed“ und die medizinische Literatursuchmaschine „Google Scholar“ gefunden.

Die Gliederung der Arbeit besteht aus einer Einleitung, welche die statistische Häufigkeit von Vergiftungen, allgemeine Informationen zur Toxikologie, sowie Besonderheiten von Vergiftungsnotfällen im Rettungsdienst bearbeitet.

Anschließend werden die verwendeten Materialien und Methoden genannt.

Im dritten Kapitel werden die häufigsten Vergiftungen angeführt und die dahinterliegenden Prozesse im Organismus beleuchtet.

Im vierten Kapitel werden die Wirkstoffe, die auf den beiden Systemen mitgeführt werden, genauer bearbeitet.

Im fünften Kapitel werden die beiden Notarztsysteme hinsichtlich ihrer Ausstattung verglichen und es wird, aufbauend auf den Informationen aus dem vierten Kapitel, eine universelle Ausstattungsempfehlung abgegeben und diskutiert.

3 Intoxikationen

3.1 Allgemeines

Im folgenden Abschnitt werden die häufigsten Vergiftungen angeführt, die mit handelsüblichen und verbreiteten Antidoten therapiert werden können. Diese Aufzählung stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Würde allerdings jeder Stoff aufgezählt und bearbeitet werden, der potenziell eine Vergiftung herbeiführen könnte, würde dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

3.1.1 Cholinergika

Bei Vergiftungen mit parasymphomimetisch wirksamen Substanzen ist Atropin das Antidot der Wahl. Diese Vergiftungen werden durch Kampfstoffe (z.B. Sarin, VX), Insektizide (z.B. Parathion/E 605) oder durch die muskarinerge Wirkung von Giftpilzen (Risspilze und Trichterlinge) verursacht.

Die wohl häufigsten schweren Intoxikationen sind bzw. waren in den vergangenen Jahrzehnten durch den Einsatz von Organophosphaten in Insektiziden bedingt. Diese charakterisieren sich durch eine irreversible Hemmung der Cholinesterase. Da Acetylcholin nicht mehr abgebaut werden kann, kommt es zu einer körpereigenen Vergiftung mit Acetylcholin.

Die Vergiftungssymptome sind durch die muskarinerge Wirkung an parasymphatischen Nervenendigungen bedingt und reichen von ausgeprägter Miosis, vermehrter Speichelsekretion und Bronchokonstriktion bis zur Bradykardie. Durch die muskarinerge Wirkung im ZNS zeigen sich Angst, Unruhe, Sprachstörungen und Krämpfe bis hin zum Koma.

Therapeutisch kann der Acetylcholinrezeptor mit Atropin kompetitiv gehemmt werden. Diese Therapie ist schnellstmöglich einzuleiten. Um die irreversible Hemmung der Cholinesterase aufzuheben, werden anschließend Oxime verabreicht [3], diese haben präklinisch allerdings keinen Stellenwert.

Bei der Intoxikation mit Organophosphaten wird Atropin nach Wirkung titriert. Es werden teilweise jedoch Dosen im zweistelligen Milligramm Bereich benötigt, welche mit den mitgeführten Mengen an 0,5 mg in 1 ml Ampullen nicht erreicht werden können[8]. Diese „kleinen“ Ampullen werden üblicherweise zur Therapie von bradykarden Rhythmusstörungen mitgeführt.

Als weiteres Anticholinergikum steht der Wirkstoff Biperiden zur Verfügung. In Deutschland und Österreich ist Biperiden unter dem Handelsnamen Akineton® bekannt. Es wirkt im Gegensatz zu Atropin, das nur schlecht ZNS-gängig ist, vor allem als zentrales Parasympatholytikum. Zu den Indikationen als Antidot zählen neben der Vergiftung mit organischen Phosphaten auch die Nikotinvergiftung und die Therapie von medikamentös induzierten extrapyramidalen Symptomen.

Diese können vor allem bei der Anwendung von Neuroleptika wie Haloperidol oder der Gabe von Metoclopramid auftreten. Die zu behandelnden Leitsymptome sind Schlundkrämpfe und Dyskinesien im Rahmen des medikamenteninduzierten Parkinson-Syndroms.

3.1.2 Anticholinergika

Beim anticholinergen Syndrom spricht man von einem Symptomkomplex, der durch eine Überdosierung von parasympatholytisch wirksamen Substanzen verursacht wird. Dazu zählen: Ethanol, Atropin, manche Antihistaminika, Anti-Parkinson Mittel wie Biperiden und manche Psychopharmaka (v.a. tri- und tetrazyklische Antidepressiva). Bei Intoxikationen mit diesen Substanzen kommt es zu einer Blockierung der Acetylcholinrezeptoren. Das Acetylcholin wird somit von der Acetylcholinesterase abgebaut und kann seine Wirkung nicht entfalten.

Daraus resultierend können folgende zentralnervöse Symptome auftreten:

- Agitiertheit, Unruhe
- Wahnvorstellungen und Angstzustände
- Desorientiertheit bis zum Delirium
- Krampfanfälle
- Atemdepression
- Koma

Durch die peripher nervöse Wirkung können folgende Symptome auftreten:

- Trockenheit der Haut und Schleimhäute
- Hyperthermie, Hautrötung, Flush
- Harnverhalt
- Mydriasis
- Herzrhythmusstörungen, v.a. Tachykardien

Als Antidot wirkt Physostigmin durch Hemmung der Acetylcholinesterase. Das Acetylcholin wird somit verzögert abgebaut und die Konzentration im synaptischen Spalt steigt. Das Toxin wird dadurch vom Rezeptor verdrängt und das Acetylcholin kann seine Wirkung entfalten. Da Physostigmin ein tertiäres Amin ist, kann es im Gegensatz zu quartären Aminen wie Neostigmin die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden und direkt im ZNS wirken.

Die Symptome des zentralen Anticholinergen Syndroms werden somit aufgehoben. Außerdem werden die atemdepressiven Effekte, die Tachykardie und die Blasenatonie rasch und zuverlässig aufgehoben.

Bei einer Überdosierung von Physostigmin wird die Gabe von 1mg Atropin empfohlen[9].

3.1.3 Flusssäure

Als Flusssäure bezeichnet man Fluorwasserstoff (HF) in wässriger Lösung. Der chemisch korrekte Name würde eigentlich Fluorwasserstoffsäure lauten. Sie ist hochgiftig und durch die hohe Lipidlöslichkeit durchdringt sie sofort die Hautbarriere und wird in tieferen Gewebsschichten im Körper aufgenommen. Die Verätzungserscheinungen können bis zum Knochen reichen.

Die Giftwirkung besteht in der Eigenschaft der Fluorid-Ionen, Calcium und Magnesium im Körper zu binden. Bei Aufnahme von größeren Mengen (durch Inhalation, Verschlucken oder über die Haut) kann diese systemische Wirkung zu Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern und in weiterer Folge zum Tod führen [10].

Verwendet wird Flusssäure vor allem in Industrie und Forschung, wenn Vergiftungen bzw. Verätzungen auftreten, geschieht dies in der Regel im Rahmen eines Arbeitsunfalls.

Der Einsatz von Calciumgluconat 10% erfolgt bei Verätzungen der Haut mit Flusssäure. Das Vorgehen besteht darin, das betroffene Hautareal bis zur Schmerzfreiheit mit Calciumgluconat 10% zu unterspritzen. Eine Ampulle mit 10ml reicht dabei für ein Hautareal von etwa 6cm Durchmesser.

Bei ausgedehnten drittgradigen Verätzungen sollte zusätzlich zum Unterspritzen auch noch die systemische intravenöse Gabe von Calciumgluconat und Magnesiumsulfat als Substitution erfolgen. Die intraarterielle Injektion von Calciumgluconat gilt präklinisch als obsolet und wird nicht empfohlen [10].

3.1.4 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind die wichtigste Gruppe der Sedativa. Pharmakologisch zählen sie zur Gruppe der Tranquilizer. Der Unterschied zu anderen Neuroleptika besteht in der fehlenden antipsychotischen Wirkung. Zum heutigen Zeitpunkt haben sie die Gruppe der Barbiturate weitgehend verdrängt und werden weitverbreitet eingesetzt. Durch ihre sedierende und anxiolytische Wirkung werden sie häufig bei psychischen Erkrankungen zur Beruhigung und zur symptomatischen Therapie

20

von Angststörungen eingesetzt. Ihre therapeutische Breite ist relativ groß, Benzodiazepine gelten daher als sehr sicher in der Anwendung. Daraus resultierend ist die Anzahl der Todesfälle bei Intoxikationen relativ gering. Diese geschehen häufig bei psychisch kranken Patientinnen oder Patienten in suizidaler Absicht[9].

Flumazenil ist ein Imidazobenzodiazepinderivat, es wirkt also als Benzodiazepinantagonist. Es wurde in den 1980er Jahren gemeinsam mit einem strukturverwandten Wirkstoff entwickelt, der als Antidot für Ethanol gedacht war. Dieser wurde allerdings nie für die Verwendung am Menschen zugelassen[11]. Der Wirkstoff Flumazenil zeichnet sich durch seinen raschen Wirkungseintritt nach parenteraler Gabe aus, welcher bei etwa einer Minute liegt. Die sedierende Wirkung der Benzodiazepine, dazu zählen unter anderem Midazolam, Diazepam und Lorazepam, am GABA_A Rezeptor wird schnell und zuverlässig aufgehoben. Zusätzlich wirkt Flumazenil auch als Antagonist gegen andere Wirkstoffe, die am GABA_A Rezeptor ansetzen, dazu zählen Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon. Die Wirkung von anderen Sedativa und Hypnotika, dazu zählen Propofol, Barbiturate, Inhalative Anästhetika und Alkohol, wird hingegen nicht beeinflusst. [11]

Die gängigen Indikationen für die Verwendung von Flumazenil lauten: „Vergiftungen mit Benzodiazepinen (auch als diagnostisches Instrument)“ und „Beendigung der mit Benzodiazepinen eingeleiteten Narkose“[12].

Kontraindiziert ist die Gabe von Flumazenil bei Mischintoxikation, vor allem mit Medikamenten aus der Gruppe der tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva. Diese können in hoher Dosierung Krampfanfälle auslösen. Bei Mischintoxikationen kann die Wirkung der eingenommenen Benzodiazepine protektiv gegen diese wirken. Nach der Antagonisierung des Benzodiazepins ist somit das Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen gesteigert. Zudem können diese durch die vorherige Blockierung des GABA_A Rezeptors nicht mehr suffizient durch eine therapeutische Verabreichung von Benzodiazepinen terminiert werden[11].

Generell sollte der Einsatz von Flumazenil bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Erkrankungen, selbst bei einer gesicherten Intoxikation mit Benzodiazepinen, nur nach besonders gründlicher Abwägung der Vor- und Nachteile erfolgen.

3.1.5 Cyanide / Blausäure

Als Cyanide werden Salze und andere Verbindungen der Blausäure bezeichnet. Die Vergiftung mit Cyaniden oder Blausäure ist selten. Trotzdem findet sie besondere Beachtung, da durch die hohe Toxizität bereits geringe Dosen ausreichend sind, um einen lebensbedrohlichen Zustand oder den Tod herbeizuführen. Gleichzeitig sind Vergiftungen durch ehestmögliche Antidotgabe gut therapierbar[13]. Die Aufnahme von Cyaniden bzw. Blausäure in den Körper kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Dazu zählen die Inhalation, das Verschlucken oder die transkutane Absorption. Der häufigste Fall ist die Inhalation von Blausäure in toxischem Brandrauch im Rahmen von Wohnungsbränden. Brände und Unfälle in Industrieanlagen sind ebenfalls eine verbreitete Intoxikationsursache[14].

Die Toxizität besteht in der Bindung des Cyanidions an das 3-wertige Eisen der Cytochromoxidase. Dieses Enzym ist ein wesentlicher Bestandteil der Zellatmung. Diese wird dadurch unterbrochen [3] und der am Hämoglobin transportierte Sauerstoff kann in der Zelle nicht mehr zu ATP weiterverarbeitet werden. In der Folge kommt es zum sogenannten „inneren Ersticken“.

Die Wirkung von Hydroxycobalamin als Antidot beruht auf der Bindung der Cyanidionen mit anschließender renaler Elimination als ungiftiges Cyanocobalamin. Dieser Mechanismus ist möglich, da die Affinität des Cyanidions für Hydroxycobalamin höher als für die Cytochromoxidase des Mitochondriums ist[14]. Generell wird die Gabe von Hydroxycobalamin als eher unkritisch angesehen, da sie mit nur wenigen und ungefährlichen Nebenwirkungen verbunden ist[15].

Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Gabe von 4-Dimethylaminophenol als Methämoglobinbildner. Die Wirkungsweise von 4-DMAP besteht in der hohen Affinität von freien Cyanidionen zu Methämoglobin. Das Cyanid kann somit seine toxische Wirkung an der Cytochromoxidase der Atmungskette nicht weiter entfalten[16]. Dem Prozess des „inneren Erstickens“ wird entgegengewirkt.

Das Problem an der Therapie mit 4-DMAP ist allerdings, genau wie seine Wirkungsweise, die Bildung von Methämoglobin. Die häufigste Indikation für eine Therapie liegt in der vermuteten Inhalation von zyanwasserstoffhaltigem Brandrauch. Bei dieser Art von Aufnahme ist allerdings immer auch von einer zusätzlichen Intoxikation durch Kohlenstoffmonoxid auszugehen. Dieses besetzt das funktionstüchtige Hämoglobin, da es stärker daran bindet als Sauerstoff. Wenn nun durch die Therapie mit 4-DMAP zusätzlich zu einer CO-Intoxikation das restliche funktionstüchtige Hämoglobin zu Methämoglobin umgewandelt wird, um Cyanide binden zu können, steht oftmals nicht mehr genug Hämoglobin für den überlebenswichtigen Sauerstofftransport zur Verfügung[16].

Zusätzlich zu den genannten Therapiemöglichkeiten Hydroxycobalamin und 4-DMAP steht die Bereitstellung von Schwefel zur Unterstützung des körpereigenen Cyanid Abbaus zur Verfügung.

Die körpereigene Ausscheidung von Cyanidionen erfolgt über das Enzym Rhodanase, auch Schwefeltransferase genannt. Dieses katalysiert den Umbau von Cyanid zu Thiocyanat in der Leber. Dieses wird anschließend renal ausgeschieden[14]. Der Stellenwert von Natriumthiosulfat in der Therapie besteht darin, als Schwefellieferant für die körpereigene Rhodanase zu dienen [3].

3.1.6 Opioide

Die typischen Symptome einer Opioidintoxikation zeigen sich in einer Trias aus Brady- bzw. Apnoe, starker Bewusstseinsentrübung bis zum Koma und ausgeprägter Miosis („Stecknadelkopfpupillen“)[17]. Bei Vorliegen dieser Symptome ist in Zusammenschau mit dem Umfeld und der Anamnese die Diagnose zu stellen und die Therapie einzuleiten.

Naloxon ist ein hochwirksames und bewährtes Antidot für Intoxikationen in Folge von Opioidüberdosierungen. Es ist ein kompetitiver Antagonist am μ -Opioid-Rezeptor und ist in der Lage alle Opioidwirkungen aufzuheben. Naloxon wird in den meisten Fällen intravenös oder intramuskulär verabreicht, kann aber auch intranasal appliziert werden. Nach intravenöser Gabe hat es seine volle Wirkung nach maximal 2 Minuten erreicht. Die Wirkdauer liegt mit 20 bis 90 Minuten unter der Wirkdauer der meisten Opioide[17]. Um eine erneute Atemdepression zu vermeiden, muss dies bei der Therapie unbedingt berücksichtigt werden.

3.1.7 Paracetamol

Eine Vergiftung mit dem als Antipyretikum und Analgetikum weit verbreiteten Wirkstoff Paracetamol ist unter den Vergiftungseinsätzen häufig. Ursächlich kann sowohl eine wiederholte Einnahme zur Schmerzlinderung über der empfohlenen Tagesdosis (z.B. bei starken Zahnschmerzen), als auch die Einnahme von großen Mengen in suizidaler Absicht sein. Bei Einnahme in suizidaler Absicht liegt oft eine Mischintoxikation durch die Kombination mit anderen Wirkstoffen vor („alle Tabletten genommen, die im Arzneischrank waren“).

In therapeutischen Dosen ist die Einnahme von Paracetamol weitgehend ungefährlich.

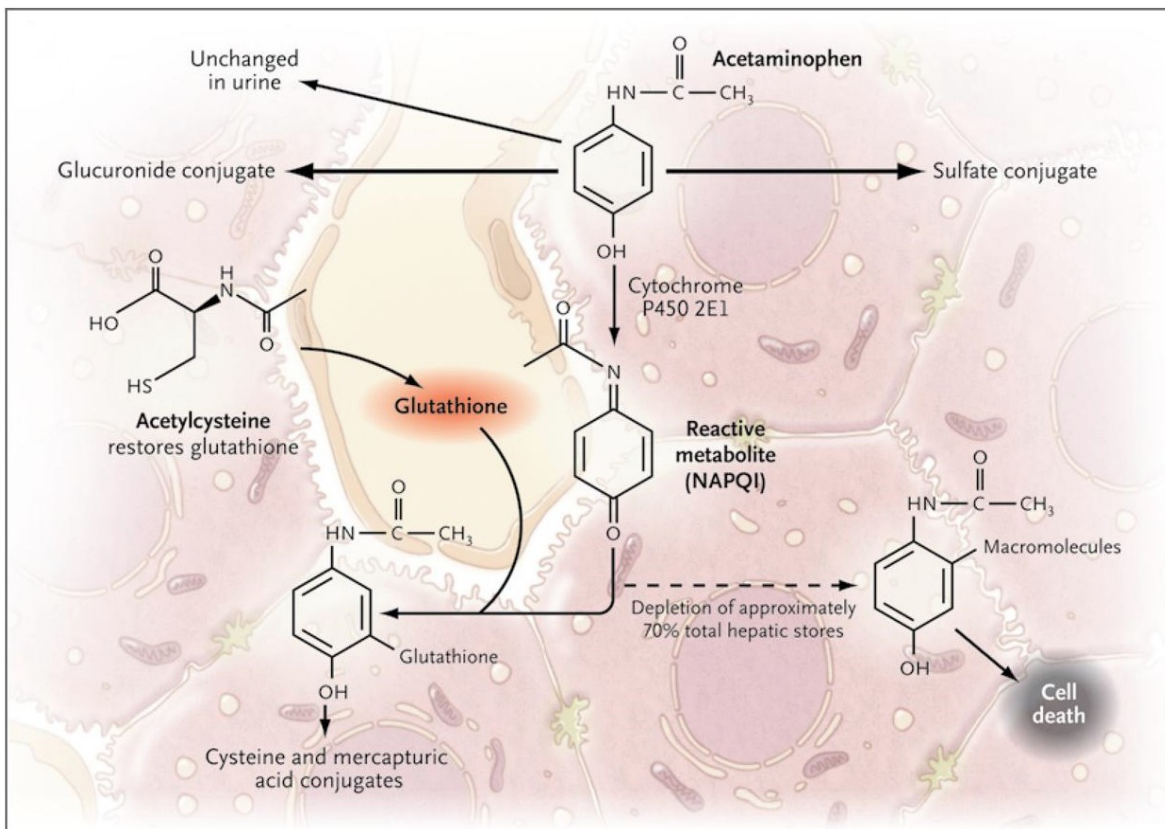


Abbildung 2 Die Verstoffwechslung von Paracetamol (=Acetaminophen) ©NEJM Heard, K.J. 2008 [18]

Der Großteil des Wirkstoffs Paracetamol (in den USA und im Iran als Acetaminophen bekannt) wird zu ungefährlichen Metaboliten verstoffwechselt und ausgeschieden. Etwa 5% der therapeutischen Dosis werden vom Cytochrom P450 zu N-Acetyl-p-benzochinonimid (NAPQI) umgebaut. Dieses ist lebertoxisch. NAPQI wird durch die Bindung an Glutathion, sofern ausreichend vorhanden, unschädlich gemacht[18].

Wenn die therapeutische Dosis, welche beim Erwachsenen bei ca. 4g pro Tag, aufgeteilt auf 3-4 Einzeldosen liegt, stark überschritten wird oder Paracetamol in Kombination mit Cytochrom-P450 Induktoren wie Carbamazepin, Barbituraten oder Alkohol eingenommen wird, führt dies zu einem vermehrten Anfall des leberschädlichen Metaboliten NAPQI.

Die lebensbedrohliche Dosis liegt bei etwa 150mg/kg Körpergewicht, dies entspricht etwa 10g beim Erwachsenen. Eine multizentrische, prospektive Studie aus den USA, die über 6 Jahre hinweg 662 Patientinnen und Patienten mit akutem Leberversagen durch Paracetamol Überdosis einschloss, zeigte eine eingenommene Dosis von durchschnittlich 24g. Die Einnahmen waren sowohl unbeabsichtigt als auch in suizidaler Absicht[19].

Der therapeutische Ansatz in der Gabe von N-Acetylcystein liegt in der Wiederherstellung bzw. Auffüllung der Glutathionvorräte. Zusätzlich wirkt N-Acetylcystein bei Patientinnen und Patienten mit Paracetamol induziertem Leberversagen noch auf weiteren Wegen, welche sich positiv auf die Überlebenschance auswirken. Der genaue Mechanismus ist allerdings nicht geklärt[18].

Je nach eingenommener Paracetamol Menge muss eine Therapie mit N-Acetylcystein erfolgen. Die meisten Empfehlungen besagen, dass ein präklinischer Therapiebeginn nicht nötig ist, da die Glutathionvorräte der Leber meist für einige Stunden ausreichen[20]. Wenn die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurückliegt und die Patientin oder der Patient entsprechende Compliance zeigt, sollte frühestmöglich medizinische Aktivkohle verabreicht werden, um die fortlaufende Resorption der eingenommenen Tabletten bestmöglich zu unterbinden.

3.1.8 Chloroquin

Die Verwendung des Anti-Malaria Medikaments Chloroquin in suizidaler Absicht wird vor allem in einschlägigen Internetforen verbreitet. Bevor das Internet als Informationsquelle zur Verfügung stand, waren tödliche Überdosen selten. In einer Publikation aus dem Jahr 1963 wird über ein gehäuftes Auftreten von Suiziden durch Chloroquin im französischsprachigen Westeuropa berichtet. Damals erkrankten viele Soldaten bei Auslandseinsätzen an Malaria und bekamen bei

ihrer Entlassung große Mengen des Medikaments zur Selbsttherapie und Prophylaxe[21].

Chloroquin gehört zur Gruppe der Chinine. Es wird relativ rasch aufgenommen und fast vollständig resorbiert. Die Gefährlichkeit des Wirkstoffs beruht auf seiner negativ chronotropen, negativ inotropen und proarrhythmischen Wirkung auf das Herz[22]. Zusätzlich treten zentralnervöse Effekte von Krampfanfällen über Bewusstlosigkeit bis hin zum tiefen Koma ein. Die Wirkung von Diazepam als Antidot beruht auf seinen membranstabilisierenden Eigenschaften an den Herzmuskelzellen. Bekannt ist, dass am Herz Benzodiazepinrezeptoren vorhanden sind. Wie diese jedoch genau wirken und warum Diazepam genau als Antidot für Chloroquin wirkt, ist noch nicht geklärt. Diese Wirkung wurde eher zufällig entdeckt. Untersucht wurden Suizide in Afrika, wo durch das Vorherrschen von Malaria Chloroquin ein leicht zugängliches Medikament ist. Dabei wurde festgestellt, dass Patientinnen und Patienten, die bei ihren Suizidversuchen nur Chloroquin verwendeten, starben und Patientinnen und Patienten die Chloroquin und Diazepam kombinierten, überlebten[7].

Empfohlen wird eine Einmalgabe von Diazepam als intravenöser Bolus. Die Dosis muss an die Kreislaufverhältnisse und die Patientin oder den Patienten angepasst werden. Sie sollte, wenn möglich, bei der jeweiligen Telefonzentrale für Vergiftungsinformation erfragt werden. Anschließend muss Diazepam kontinuierlich weiterverabreicht werden, um die Wirkung aufrechtzuerhalten. Die Verabreichung von Diazepam in hohen Dosen muss stets unter gesicherten Atemwegsverhältnissen, also nach endotrachealer Intubation mit maschineller Beatmung erfolgen.

3.1.9 Tenside

Tenside sind im alltäglichen Gebrauch als Spül- oder Waschmittel in Verwendung. Die gefährlichste Wirkung von Tensiden nach Ingestion besteht in der starken Schaumbildung. Diese kann gefährlich sein, da dadurch der Atemweg gefährdet werden kann. Dieser Schaumbildung kann durch die Gabe von Simeticon entgegengewirkt werden. Dieses wird eigentlich gegen Blähungen und bei verstärkter Gasbildung nach Operationen eingesetzt. Simeticon ist ein stabiles, oberflächenaktives Polydimethylsiloxan. Es setzt wirksam die Oberflächenspannung der Gasbläschen herab und bringt diese dadurch innerhalb von wenigen Sekunden nach oraler Einnahme zum Platzen.

Simeticon wird vom Körper nicht resorbiert und unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Dadurch sind auch keine Wirkungen auf den Organismus zu erwarten[23].

4 Ergebnisse - Resultate

4.1 Allgemeines

Leider gibt es für viele toxisch wirksame Substanzen kein spezifisches Gegenmittel. In diesen Fällen muss der Fokus deshalb auf möglichst früher Giftelimination und symptomatischer Therapie liegen. Die auf den in dieser Arbeit behandelten Notarzteeinsatzfahrzeugen mitgeführten spezifischen und unspezifischen Antidota sollten es aber weitgehend möglich machen, die meisten lebensgefährlich intoxikierten Patientinnen und Patienten ausreichend behandeln zu können.

Die Gliederung in diesem Kapitel besteht aus der Anführung des Handelsnamens, falls er sich vom Wirkstoffnamen unterscheidet, der Verdünnung und der mitgeführten Stückzahl auf dem jeweiligen NEF-System. Zudem erfolgt eine kurze Beschreibung der Wirkungsweise, sofern diese im vorhergehenden Kapitel noch nicht bearbeitet wurde. Anschließend werden Argumente angeführt, welche die Entscheidung, ob dieses Medikament in die im nachfolgenden Kapitel erarbeitete universelle Antidot-Liste für Notarzteeinsatzfahrzeuge aufgenommen werden soll, erläutern.

4.2 Bremer Liste

Die in der sogenannten „Bremer Liste“ angeführten fünf Substanzen sollen ein Minimum an auf Notfall-Rettungsmitteln mitgeführten Antidota darstellen. Dabei handelt es sich um eine Expertenmeinung von niedrigem Evidenzgrad. Generell stellen lebensbedrohliche, bereits in der Präklinik zu behandelnde Intoxikationen nur einen kleinen Teil aller Notarzteeinsätze dar. Diese können jedoch mit den fünf angeführten Medikamenten adäquat behandelt werden. [24]

Bremer Liste:

- Aktivkohle
- Atropin
- Naloxon
- 4-DMAP
- Toloniumchlorid

Die ersten drei genannten Wirkstoffe werden auf beiden NEF-Systemen mitgeführt, 4-DMAP und Toloniumchlorid auf keinem der beiden Systeme. Zusätzlich zu den fünf angeführten Arzneimitteln werden auf beiden Systemen noch weitere Antidota mitgeführt. Die Gründe dafür werden nachfolgend diskutiert.

4.2.1 Aktivkohle

Sowohl am NEF Graz Ost als auch am NEF Heidelberg wird je eine Flasche mit 50g medizinischer Aktivkohle mitgeführt. Die Handelsnamen lauten je nach Hersteller unter anderem Carbomix® oder Ultracarbon Granulat®.

Das Granulat in der Flasche wird bis zur Markierung mit Wasser aufgefüllt und, entsprechende Compliance vorausgesetzt, getrunken. Bei intubierten Patientinnen und Patienten kann die Verabreichung auch über eine Magensonde erfolgen.

Die Wirkung von medizinischer Aktivkohle beruht auf der, durch ihre große Oberfläche bedingten, hohen Adsorptionsleistung. Die Oberfläche von einem Gramm Aktivkohle beträgt 1000 bis 2000 m²[6]. Aufgerechnet auf eine Flasche, ist dies etwa die Fläche von 15 Fußballfeldern.

Der Einsatz von medizinischer Aktivkohle in Einmalgabe (SDAC – single dose activated charcoal) nach gastrointestinaler Intoxikation ist umstritten, da er nicht, wie gemeinhin angenommen, risikofrei ist. Das größte Risiko liegt in pulmonalen Komplikationen bei Aspiration. SDAC darf daher nur bei bewusstseinsklaren Patientinnen und Patienten verabreicht werden. Zudem wird die Durchführung einer Ösophago- bzw. Gastroskopie durch die SDAC erschwert bis unmöglich[25].

Der positive Effekt durch Bindung der Noxe an die Kohlemoleküle ist umso größer, je eher die Therapie mit Aktivkohle erfolgt. In Studien mit freiwilligen menschlichen Probanden zeigt sich, dass bis zu vier Stunden nach Ingestion des Toxins ein positiver Effekt nachgewiesen werden kann [26]. Derzeit liegt die Empfehlung bei schnellstmöglicher Gabe, wenn möglich in einem Zeitraum von unter einer Stunde, sofern der ingestierte Stoff, bedingt durch seine biochemischen Eigenschaften, überhaupt auf die Therapie mit medizinischer Aktivkohle anspricht [24]. Die Verabreichung sollte mit der Vergiftungsinformationszentrale oder einem Giftinformationszentrum abgesprochen werden. Nicht wirksam ist die SDAC bei Vergiftungen mit Ethanol, Methanol, Schwermetallen (z.B. Lithium), organischen Lösungsmitteln, Säuren und Laugen[3].

Der Einsatz von Aktivkohle kann also unter bestimmten Umständen sinnvoll sein. Davon ausgehend, dass ein Großteil der Medikamentenüberdosen durch Tabletteneinnahme, sowohl akzidentiell als auch in suizidaler Absicht, mit Aktivkohle sehr gut therapiert werden können, sollte dieses universelle Antidot in keinem gut ausgestatteten Antidotarium fehlen.

4.2.2 Atropin

Am NEF Graz Ost werden 5 Ampullen zu je 100mg mitgeführt, am NEF Heidelberg werden ebenfalls 4 Ampullen je 100mg mitgeführt.

Die mitgeführten Ampullen in der Verdünnung 100 mg Atropinsulfat in 10 ml sind speziell für den Einsatz bei Intoxikationen gedacht. Im Gegensatz zur bekannteren Verdünnung 0,5 mg in 1 ml zur Therapie von bradykarden Rhythmusstörungen zeichnet sich die für den Vergiftungseinsatz bestimmte Ampulle durch eine 20-fach höhere Wirkstoffkonzentration aus.

Davon ausgehend, dass die benötigte Dosis für einen erwachsenen Menschen nicht über 100mg liegen wird (Inhalt einer Ampulle a 10ml), stellt sich die Frage warum am NEF Graz Ost 5 Ampullen und am NEF Heidelberg 4 Ampullen mitgeführt werden. Für die mitgeführte Menge spricht, dass bei einer schweren Vergiftung mit direkten oder indirekten Parasympathomimetika durchaus mehrere Personen exponiert sein könnten. Kritisch zu hinterfragen ist die Häufigkeit von solchen Notfällen, da der Verkauf von Parathion/E 605, als prominentester Vertreter der Organophosphate, 2002 verboten wurde, die Bedrohung durch Kampfstoffe in Mitteleuropa sehr gering ist und die, bei Pilzvergiftungen nötigen Mengen an Atropin, mit den 0,5 mg / 1 ml Ampullen auch therapierbar sind.

4.2.3 Naloxon

Das NEF Graz Ost führt 5 Ampullen Naloxon 0,4 mg / 1 ml, das NEF Heidelberg hingegen nur 2 Ampullen gleicher Verdünnung mit.

Wenn man die aktuelle „Opioidkrise“ in den USA betrachtet, die nicht durch im verdeckten ablaufende Heroideals, sondern durch die unkritische Verschreibung von opioidhaltigen Analgetika verursacht wurde, wird die Relevanz dieses Antidots wieder deutlich in den Vordergrund gerückt.

Naloxon wirkt als kompetitiver Antagonist am μ -Opioid Rezeptor und ist somit bei allen Arten von Opioid Überdosierungen wirksam. Es ist in der Lage, alle durch das Opioid verursachten Wirkungen, innerhalb von kurzer Zeit aufzuheben.

Ob dieser Effekt immer gewünscht ist, ist in der jeweiligen individuellen Situation dem Anwender überlassen. Sowohl als Antidot für den klassischen „Intox-Patienten“, als auch als Sicherheitsmaßnahme bei der präklinischen Schmerztherapie mit Opioiden, ist Naloxon ein fixer Bestandteil jedes Antidotariums.

4.2.4 4-DMAP

Der in der „Bremer Liste“ angeführte Wirkstoff 4-DMAP wird weder am NEF Graz Ost noch am NEF Heidelberg mitgeführt.

Zu hinterfragen ist, ob die alleinige Vorhaltung von Hydroxycobalamin am Notarztwagen ausreichend ist. Eine häufige Ursache für Vergiftungen mit Cyaniden bzw. Blausäure ist die Inhalation von giftigem Brandrauch. In diesem Fall ist 4-DMAP kontraindiziert. Wenn allerdings Cyanide, oft in suizidaler Absicht, bewusst eingenommen werden, reicht die Wirkung von Hydroxycobalamin nicht aus. Die GIZ-Nord berichtet von deutlich höheren eingenommenen Cyaniddosen als bei der Brandrauchinhalation. Bei Einnahme von 1000mg Kaliumcyanid, entsprechend einer Menge von etwa 400mg Cyanid, müsste rechnerisch eine Dosis von 20g Hydroxycobalamin verabreicht werden, um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen[27]. Dies entspräche vier Packungen (8 Trockenstechampullen) Cyanokit und ist somit nicht praktikabel.

4-DMAP in therapeutischer Dosis von 3-4mg/kg, entsprechend etwa 250mg bei einem Erwachsenen mit 70kg, vermag etwa 30% des Hämoglobins in Methämoglobin umzuwandeln. Bei einem Hb-Wert von 14g/dl (9mmol/l) und 6l Blutvolumen entspricht dies 16mmol MetHb. Dieses kann somit 16mmol Cyanid, entsprechend etwa 1000mg Kaliumcyanid binden. Bei oraler Aufnahme von Cyaniden reicht die Therapie mit Hydroxycobalamin nicht aus, die Vorhaltung von 4-DMAP auf Notarzteinsatzfahrzeugen wird also weiterhin empfohlen [27].

4.2.5 Toloniumchlorid

Der in der „Bremer Liste“ angeführte Wirkstoff Toloniumchlorid wird weder am NEF Graz Ost noch am NEF Heidelberg mitgeführt. Der gängige Handelsname lautet Toliudinblau®.

Toloniumchlorid beschleunigt die Reduktion des dreiwertigen Eisens im Methämoglobin, wodurch es als Hämoglobin wieder als Sauerstofftransporter zur Verfügung steht. Es ist somit ein Antidot für 4-DMAP. Zusätzlich können auch andere Substanzen Methämoglobin bildend wirken. Dazu zählen das Lokalanästhetikum Prilocain sowie Nitrite und Nitrate[24]. Derartige Intoxikationen sind allerdings sehr selten und können gegebenenfalls auch durch hochkonzentrierte Sauerstoffinhalation bzw. durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff durch die Notärztin oder den Notarzt erstversorgt werden.

Die Vorhaltung von Toloniumchlorid am NEF wird dementsprechend nicht empfohlen.

4.3 Weitere mitgeführte Antidota

4.3.1 Hydroxycobalamin

Sowohl am NEF Graz Ost als auch am NEF Heidelberg wird je eine Einheit Cyanokit® mit zwei Durchstechflaschen zu je 2,5g Hydroxycobalamin in 100ml mitgeführt. Die übliche Dosis für Erwachsene liegt bei 5g (2 x 100ml).

Hydroxycobalamin wird als Standardtherapie bei der leichten Intoxikation mit Cyaniden bzw. Blausäure verwendet. Es gilt als relativ sicher und frei von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Als Nachteil von Hydroxycobalamin gegenüber 4-DMAP wird die schwächere Wirkung angeführt, weswegen es eher bei leichteren Intoxikationen wie der Brandrauchinhalation infrage kommt[16]. Die tödliche Cyaniddosis für den Erwachsenen liegt bei etwa 100mg. Rechnerisch können 5g Hydroxycobalamin, entsprechend 3,7mmol, die gleiche Menge Cyanid binden, nämlich 3,7mmol, entsprechend 100mg. Somit ist Hydroxycobalamin in der mitgeführten Dosis sehr gut für die Therapie von (vermuteter) Cyanidintoxikation durch Brandrauchinhalation geeignet[27].

Es wird auf jeden Fall empfohlen, Hydroxycobalamin am NEF mitzuführen.

4.3.2 Natriumthiosulfat

Natriumthiosulfat 10% wird in einer Verdünnung von 10 g in 100 ml nur am NEF Graz Ost mitgeführt.

Der Grund, warum am Notarztsystem Graz Ost zusätzlich zu Hydroxycobalamin auch Natriumthiosulfat mitgeführt wird, liegt darin, dass sich diese beiden Therapieformen durch ihre unterschiedlichen Angriffspunkte kombinieren lassen. Eine Studie am Schweinemodell berichtet zwar von keinem signifikanten Vorteil in der Kombination beider Wirkstoffe, zeigt aber einen signifikanten Überlebensvorteil durch Hydroxycobalamin im Gegensatz zur alleinigen Therapie mit Natriumthiosulfat[28].

Der Nutzen der Kombinationstherapie ist daher fraglich, aussagekräftige Studien zum Einsatz am Menschen fehlen allerdings.

Bei der Gabe von 4-DMAP ist die Therapie mit Natriumthiosulfat zwar angezeigt, aber präklinisch nicht unbedingt notwendig. Die freien Cyanidionen werden wirksam an MetHb gebunden und somit unschädlich gemacht. Eine Elimination erfolgt jedoch nicht umgehend, diese würde durch die zusätzliche Bereitstellung von Thiosulfat beschleunigt werden. Laut GIZ-Nord, ist diese Maßnahme jedoch präklinisch nicht unbedingt notwendig[27].

Die Vorhaltung von Natriumthiosulfat am NEF wird deshalb, aufgrund des zu geringen Nutzens nicht empfohlen.

4.3.3 Flumazenil

Vom Wirkstoff Flumazenil werden in der Konzentration 0,5 mg in 5 ml am NEF Graz Ost 5 Ampullen und am NEF Heidelberg 2 Ampullen mitgeführt. Der Handelsname lautet auf beiden Systemen Anexate®.

Im Gegensatz zu Naloxon steht Flumazenil weder auf der Liste der unentbehrlichen Medikamente der WHO noch auf der „Bremer Liste“. Auch die

Verabreichung durch nichtmedizinisches Personal, für Naloxon immer weiter verbreitet, wird durch Toxikologen ausdrücklich abgelehnt.

Vor allem im Falle von Mischintoxikationen, wo Benzodiazepine die gefährliche Wirkung von anderen Substanzen, wie z.B. trizyklischen Antidepressiva abschirmen, sollte die Gabe von Flumazenil nur von erfahrenen Intensivmedizinerinnen oder Intensivmedizinern und unter geeigneten Rahmenbedingungen erfolgen[11].

Trotzdem sollte auf einem Rettungsmittel, das Benzodiazepine mitführt, auch das spezifische Antidot Flumazenil nicht fehlen. Benzodiazepine werden präklinisch häufig in Kombination mit Ketamin zur Sedoanalgesie verabreicht und können, vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten, eine Atemdepression verursachen. Diese Nebenwirkung kann, vorausgesetzt das Antidot Flumazenil ist verfügbar, rasch und effektiv antagonisiert werden.

Die Vorhaltung von Flumazenil am NEF wird somit empfohlen.

4.3.4 N-Acetylcystein

Der Wirkstoff N-Acetylcystein wird unter dem Handelsnamen Flumucil® Antidot 20%, in der Konzentration 5 g in 25ml zur intravenösen Verabreichung nur am NEF Graz Ost mitgeführt.

Paracetamol ist eines der am häufigsten verwendeten Antipyretika und Analgetika zum Heimgebrauch. In therapeutischen Dosen ist die Anwendung sehr sicher, Überdosierungen können jedoch zu schwerwiegender Leberschädigung bis hin zum Leberversagen führen.

N-Acetylcystein ist das einzige, für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Paracetamolvergiftung zugelassene, Medikament. Es wirkt über eine Wiederherstellung der Glutathionvorräte und beugt somit der leberschädigenden Wirkung des Paracetamols vor.

Die Überdosierung von Arzneimitteln stellt unter den Vergiftungseinsätzen die häufigste Indikation dar. Unter den eingenommenen Medikamenten sind vor allem bei Suizidversuchen Überdosierungen von Analgetika häufig. Da Paracetamol in Deutschland und Österreich weit verbreitet und leicht erhältlich ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung des Wirkstoffs bei Suizidversuchen mit Tabletten relativ hoch. Die Verabreichung von N-Acetylcystein sollte so früh wie möglich erfolgen, die Glutathionvorräte der Leber reichen aber, je nach Patientin oder Patient, noch für eine gewisse Zeit aus. Da allerdings der Notruf oftmals erst einige Stunden nach der Einnahme erfolgt und die Gabe von N-Acetylcystein sehr risikoarm ist, sollte der Wirkstoff auf keinem Notarzteinsatzfahrzeug fehlen.

4.3.5 Calciumgluconat

Sowohl am NEF Graz Ost als auch am NEF Heidelberg wird Calciumgluconat 10% in Form von 10ml Ampullen mitgeführt. Am NEF Graz Ost wird eine Ampulle, am NEF Heidelberg werden zwei Ampullen vorgehalten.

Die Argumentation, Calciumgluconat 10% nicht am Notarzteinsatzfahrzeug mitzuführen, würde sich darauf beziehen, dass Unfälle mit Flusssäure meist in Industriebetrieben passieren, wo auch die entsprechenden Antidota vorgehalten werden. Da Calciumgluconat 10% präklinisch nicht ausschließlich als Antidot eingesetzt wird, es kann neben der Flusssäureverätzung auch bei Hypokalzämie und Hyperkaliämie eingesetzt werden. Daher ist die Überlegung den Wirkstoff nicht mitzuführen hinfällig.

4.3.6 Physostigmin

Die Verdünnung einer Ampulle lautet 2mg Physostigmin in 5ml. Am NEF Graz Ost werden 5 Stück unter dem Handelsnamen Anticholium® mitgeführt.

Der wohl häufigste Einsatz von Physostigmin ist die Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva. Durch die relativ geringe therapeutische Breite kann es leicht zur Überdosierung, meist in suizidaler Absicht bei psychisch kranken Patientinnen und Patienten, kommen. Auch wenn es viele alternative Antidepressiva gibt, werden TCA bei gewissen Indikationen noch häufig verschrieben.

Fallberichte aus den 1970er und 1980er Jahren berichten erstmals über mögliche Bradyarrhythmien bis hin zur Asystolie. Arens und Kearney bearbeiten die Nebenwirkungen von Physostigmin in einer aktuellen Literaturrecherche, die 2299 Patientinnen und Patienten einschließt. Insgesamt wird von 5 Todesfällen (0,22%) berichtet. Symptomatische Bradykardien traten in 8 Fällen auf (0,35%), davon 3 (0,13%) mit Asystolie. Bei Patientinnen und Patienten mit QRS Verlängerung sollte Physostigmin nicht verwendet werden, bei vorbekannten Herzerkrankungen ist besondere Vorsicht geboten. Zusammenfassend wird der Einsatz von Physostigmin als Antidot in der Behandlung von Überdosen mit Anticholinergika jedoch als sicher bezeichnet[29].

Eine Empfehlung bezüglich des Einsatzes von Physostigmin am NEF wird von mir nicht abgegeben. Die Entscheidung liegt letztendlich bei der ärztlichen Leiterin oder dem ärztlichen Leiter des jeweiligen Stützpunktes.

4.3.7 Simeticon

Sowohl am NEF Graz Ost als auch am NEF Heidelberg wird je eine Einheit Simeticon 30ml als Saft zur oralen Einnahme mitgeführt. Die Handelsnamen lauten je nach Hersteller Antiflat® und Saab-simplex®.

Simeticon ist einfach anzuwenden und quasi frei von Nebenwirkungen. Es ist für die Therapie von Spülmittelvergiftungen zugelassen und entfaltet seine Wirkung durch die Verhinderung von Schaumbildung. Vor allem in Haushalten mit Kindern kommt es regelmäßig zur akzidentiellen Ingestion von Spül- oder Waschmitteln. Aufgrund des positiven Risiko/Nutzen Profils wird die Vorhaltung empfohlen.

4.3.8 Biperiden

Biperiden wird am NEF Heidelberg unter dem Handelsnamen Akineton® in der Verdünnung von 5 mg in 1 ml in einer Stückzahl von 2 Ampullen mitgeführt.

Das Haupteinsatzgebiet von Biperiden ist das medikamenteninduzierte Parkinson Syndrom durch Überdosierung von Neuroleptika. Da am NEF Heidelberg zwei Ampullen Haloperidol mitgeführt werden, kann Biperiden als Antidot argumentiert werden. Das häufigere Einsatzgebiet ist wohl die in suizidaler Absicht herbeigeführte Überdosierung von Neuroleptika bei psychisch kranken Patientinnen und Patienten. Da sich der Notärztin oder dem Notarzt bei diesen Notfällen oft Mischintoxikationen bieten, ist zu hinterfragen, ob hier nicht die unspezifische Therapie mit Aktivkohle und ein rascher Transport in eine geeignete Klinik zielführender wären. Die Vorhaltung am NEF wird aufgrund des fraglichen Nutzens daher nicht empfohlen.

4.3.9 Diazepam

Der Wirkstoff Diazepam wird, zur intravenösen Verabreichung nur am NEF Graz Ost mitgeführt. In der Verdünnung 10 mg in 2 ml werden insgesamt 6 Ampullen vorgehalten. Der Handelsname lautet hier Gewacalm®.

Diazepam hat seinen Stellenwert zur Therapie von epileptischen Anfällen und als Sedativum in der Notfallmedizin in den letzten Jahren verloren. Es wurden von kurzwirksameren Benzodiazepinen abgelöst, die besser steuerbar sind.

Durch die Zunahme von Suizidversuchen mit dem Malariamedikament Chloroquin, wo es durch einen ungeklärten Mechanismus als Antidot wirkt und hochwirksam gegen vergiftungsinduzierte Herzrhythmusstörungen ist, sollte es in ausreichender Stückzahl auf Notarzteinsatzfahrzeugen mitgeführt werden.

5 Diskussion

5.1 Ist-Situation

Die Entscheidung über die medikamentöse Ausstattung des Notarzteinsatzfahrzeugs trifft die ärztliche Leiterin oder der ärztliche Leiter des jeweiligen Stützpunkts. Die mitgeführten Wirkstoffe unterscheiden sich sowohl in ihrer Art als auch in ihrer Anzahl. In der folgenden Tabelle sind alle mitgeführten, als Antidot verwendbaren, Arzneimittel angeführt. Auf der linken Seite ist das Inventar des NEF Graz Ost ersichtlich, auf der rechten Seite das Inventar des NEF Heidelberg.

Wirkstoffe, die auf beiden Systemen mitgeführt werden, sind gelb hinterlegt. Wirkstoffe, die nur am NEF Graz Ost mitgeführt werden, sind grün, und Wirkstoffe, die nur am NEF Heidelberg mitgeführt werden, sind blau hinterlegt.

Die Sortierung der Tabelle erfolgt in alphabetischer Reihenfolge der Wirkstoffnamen.

NEF Graz Ost			NEF Heidelberg		
Wirkstoff	Dosierung	Anz	Anz	Wirkstoff	Dosierung
Atropin	100 mg / 10 ml	5	4	Atropin	100 mg / 10 ml
			2	Biperiden	5 mg / 1 ml
Calciumgluconat 10%	10 ml	1	2	Calciumgluconat 10 %	10 ml
Carbo medicinalis	50 g	1	1	Carbo medicinalis	50 g
Diazepam	10 mg / 2 ml	6			
Flumazenil	0,5 mg / 5 ml	5	2	Flumazenil	0,5 mg / 5 ml
Hydroxycobalamin	5 g	1	1	Hydroxycobalamin	5 g
N-Acetylcystein	5 g / 25 ml	1			
Naloxon	0,4 mg / 1 ml	5	2	Naloxon	0,4 mg / 1 ml
Natriumthiosulfat	10 mg / 100 ml	1			
Physostigmin	2 mg / 5 ml	5			
Simeticon	30 ml	1	1	Simeticon	30 ml

Tabelle 5 - Am NEF Graz Ost und am NEF Heidelberg mitgeführte Antidota[30]

Die Vergiftung ist ein Notfall, mit dem die Notärztin oder den Notarzt auch unvermittelt konfrontiert werden kann. Nicht immer lautet das Einsatzstichwort „Intoxikation“, es kann auch „bewusstloser Patient“, „unklarer Notfall“ oder dergleichen lauten. Dahingehend wird in dieser Arbeit auch die taktische Platzierung der als Antidot mitgeführten Medikamente angesprochen.

So unwichtig dieser Aspekt auf den ersten Blick erscheinen mag, so essenziell kann er im Ernstfall des Vergiftungseinsatzes sein. Notarzteinsatzfahrzeuge sind im Regelfall mit zwei Personen besetzt, einer Notärztin oder einem Notarzt und einer Notfallsanitäterin oder einem Notfallsanitäter. Daher wird, vor allem wenn das NEF ersteintreffend ist, nur mit der aus der Einsatzmeldung ersichtlichen Information entschieden, welche Materialien mit zum Patienten genommen werden. Zwischen dem Eintreffen am Einsatzort und dem tatsächlichen Kontakt mit der Patientin oder dem Patienten können vor allem in städtischen Gebieten mit großen Wohnbauten noch einige Minuten liegen. Wenn sich dann etwa die Patientin mit unklarer Bewusstseinstörung als Opioidintoxikation mit Bradypnoe präsentiert, ist man sicherlich froh, dass sich das dringend benötigte Naloxon im Ampullarium des Kreislaufkoffers oder -rucksacks, und nicht im Antidot-Set im NEF befindet.

5.1.1 NEF Graz Ost

Am NEF Graz Ost gibt es ein eigenes Antidot-Set. Dieses ist in einer Lade des Fahrzeugausbaus verstaut und wird nur im Bedarfsfall geholt. Darin befinden sich Simeticon, Atropin, N-Acetylcystein, Natriumthiosulfat, Physostigmin, Aktivkohle, Hydroxycobalamin und 2x 100ml NaCl 0,9% zum Auflösen von Letzterem. Diazepam wird sowohl im Kühlschrank als auch im Kreislaufkoffer verwahrt. Naloxon, Flumazenil und Calcium befinden sich ausschließlich im Kreislaufkoffer.



Abbildung 3 - Antidot-Set NEF Graz Ost



Abbildung 4 - Antidot-Set NEF Graz Ost offen



Abbildung 5 - Kreislaufkoffer NEF Graz Ost



Abbildung 6 - Diazepam (Gewacalm®) im Kühlfach des NEF Graz Ost

5.1.2 NEF Heidelberg

Am NEF Heidelberg gibt es keine eigene Tasche für die Verwahrung der Antidota. Die Wirkstoffe Atropin, Calciumgluconat, Flumazenil und Naloxon werden im allgemeinen Ampullarium des Kreislafrucksacks aufbewahrt (K1). Hydroxycobalamin wird, da es nicht über 25°C gelagert werden darf und Temperaturschwankungen die Haltbarkeitsdauer verkürzen, im Kühlfach des Fahrzeugs gelagert (F3). Flumucil wird, ebenfalls im Kreislafrucksack, in einer Tasche mit der Bezeichnung „Nicht i.v. – Medikamente“ mitgeführt (K13)[30].



Abbildung 7 - Kühlfach NEF Heidelberg F3; [30]



Abbildung 8 - Kreislaufrucksack NEF Heidelberg Fach K1; [30]



Abbildung 9 - Kreislaufrucksack NEF Heidelberg Fach K13; [30]

5.2 Ausstattungsliste

Wirkstoff	Verdünnung	Stückzahl	Indikationen
Carbo medicinalis / Aktivkohle	61,5 g	1	Orale Aufnahme von Arzneimitteln, nicht wirksam für Alkohole, Säuren, Laugen, Metalle (Lithium, Eisen, ...) und organische Lösungsmittel
Atropin	100 mg / 10 ml	3	symptomatische Vergiftung mit Cholinergika (Organophosphate, wie z.B. Parathion/E605)
Hydroxycobalamin	2 x 2,5 g	1	geringgradigere Cyanidvergiftung (häufig durch Brandrauchinhalation bedingt)
4-DMAP	250 mg / 5 ml	1	schwere Cyanidvergiftung (z.B. orale Aufnahme von Kaliumcyanid, häufig in suizidaler Absicht)
Naloxon	0,4 mg / 1 ml	4	Opioide
Flumazenil	0,5 mg / 5 ml	2	Benzodiazepine
N-Acetylcystein	5 g / 25 ml	1	Paracetamol
Calciumgluconat 10%	10 ml	2	Flusssäure; nicht ausschließlich als Antidot verwendet
Diazepam	10 mg / 2 ml	5	Chloroquin; nicht ausschließlich als Antidot verwendet
Simeticon	30 ml	1	Spül- und Waschmittel

Tabelle 6 - Universelle Antidot-Ausstattungsempfehlung für Notarzteinsatzfahrzeuge

5.3 Kommentar zur Ausstattungsliste

Der angeführte Vorschlag für eine Ausstattungsliste hinsichtlich der Bestückung von Notarzteinsatzfahrzeugen mit Antidoten, soll eine Empfehlung darstellen. Die spezifischen Gegebenheiten eines Einsatzgebiets sind nach wie vor durch die ärztliche Leiterin oder den ärztlichen Leiter des Stützpunkts abzuwägen. Diese haben durch langjährige Erfahrung und vorliegende Fallzahlen zu spezifischen Einsatzindikationen wahrscheinlich eine bessere Einschätzung hinsichtlich der optimalen Ausstattung ihres Einsatzfahrzeugs.

Die vorgeschlagene Liste sollte nach örtlichen Gegebenheiten und Patientengut adaptiert werden. Die mitgeführte Stückzahl hängt auch von den Rettungsmitteln ab, mit denen das NEF im Rendezvous-System zusammenarbeitet. Wenn diese mit Notfallsanitatern, die entsprechende Arzneimittelkompetenzen besitzen, besetzt sind und am RTW ebenfalls Antidota mitgeführt werden, kann die vorgehaltene Stückzahl am NEF geringer sein. Wenn im Einzugsgebiet des Notarztstützpunkts häufig der Notarzt헬икоптер hinzugezogen wird und dieser ebenfalls mit Antidoten bestückt ist, gilt dies gleichbedeutend. Bei der Versorgung von mehreren vergifteten Personen muss, je nach Situation, ein zusätzliches NEF oder ein zusätzlicher NAH angefordert werden, da eine Notärztin oder ein Notarzt allein diese nicht adäquat versorgen kann.

In Einzugsgebieten mit Industrieanlagen sollte die Ausstattung des NEFs in Absprache mit den Sicherheitsbeauftragten der jeweiligen Betriebe hinsichtlich der verwendeten Chemikalien und der im Betrieb vorgehaltenen Antidote erfolgen.

5.4 Platzierungsvorschlag (Aufteilung)



Inhalt:

- Aktivkohle
- 4-DMAP
- Simeticon
- N-Acetylcystein
- Atropin (Reserve)
- Flumazenil (Reserve)
- Naloxon (Reserve)



Kühlfach

Inhalt:

- Cyanokit
- Diazepam (Reserve)



Ampullarium

Inhalt:

- Atropin
- Flumazenil
- Naloxon
- Diazepam
- Calciumgluconat

Abbildung 10 - Vorschlag wie Antidota im NEF aufgeteilt werden sollten

5.5 Kommentar zum Platzierungsvorschlag

Die Gründe, warum eine einsatztaktisch optimierte Aufteilung der einzelnen Ampullen eines Antidots nicht zu vernachlässigen ist, wurden im vorhergehenden Abschnitt bereits angeführt. In der abgegebenen Empfehlung werden drei unterschiedliche Orte zur Aufbewahrung der Antidote verwendet. Das Vergiftungsset, das allgemeine Ampullarium und das Kühlfach des Einsatzfahrzeugs. Optimal wären allerdings zwei Orte, nämlich ein Vergiftungsset, dieses ist im Fahrzeug verstaut und wird nur bei Bedarf mitgenommen, und ein eigener Abschnitt im allgemeinen Ampullarium des Notfallrucksacks oder -koffers. In diesem sollten sich zumindest je eine Ampulle Atropin 100mg, Flumazenil, Naloxon, Diazepam und Calciumgluconat befinden.

Im Vergiftungsset sollten sich Aktivkohle, 4-DMAP, N-Acetylcystein und Simeticon, sowie die restlichen Ampullen Naloxon, Flumazenil und Atropin 100mg befinden.

Da Hydroxycobalamin und Diazepam in gekühltem Zustand länger haltbar sind, sollten sie im Kühlfach aufbewahrt werden. Dies ist der Grund für die Aufteilung auf drei anstatt von zwei Lagerorten.

Gegen das Mitführen aller Antidota im Notfallkoffer oder -rucksack spricht die chronische Überfüllung dieser. Aus eigener Erfahrung weiß ich, dass Platz meist Mangelware ist und ein Rucksack oder Koffer, der bei jedem Einsatz zur Patientin oder zum Patienten getragen werden muss, nicht leicht genug sein kann.

Wenn sich aus der Einsatzmeldung nur der leiseste Verdacht auf eine Intoxikation ergibt, sollte die Vergiftungstasche aber jedenfalls zusätzlich mitgenommen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Anfragen an die Vergiftungsinformationszentrale Österreich [20.11.2019]. Available from: https://goeg.at/sites/goeg.at/files/inline-files/Anfragen%20VIZ_GfKT%20Wien%202018%2011%2016%20f%c3%bcr%20homepage.pdf.
2. Giftinformationszentrum-Nord. Jahresbericht 2018. Available from: <https://www.giz-nord.de/cms/images/JaBe/2018/jabe18d.pdf>.
3. Beubler. Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2018. 235 p.
4. Pharmakokinetik - Das LADME Konzept [12.11.2019]. Available from: http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/13/pc/kinetik/pharmakokinetik/grundlagen/ladme.vscml.html.
5. Paschen HR, Stuhr M, Kerner T. Vergiftungen im Rettungsdienst – Diagnose und Therapie. Der Notarzt. 2014;30(02):49-57.
6. Aktories. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2013. 1216 p.
7. Schaper A, Ebbecke M. Intox, detox, antidotes - Evidence based diagnosis and treatment of acute intoxications. European Journal of Internal Medicine. 2017;45:66-70.
8. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet. 2008;371(9612):597-607.
9. Bastigkeit M. Medikamente in der Notfallmedizin: das Handbuch und Nachschlagewerk für die tägliche Praxis: Stumpf + Kossendey; 2019. 750 p.

10. Betriebsanweisung nach § 14 GefStoffV : Fluorwasserstoffsäure (Flusssäure) [19.11.2019]. Available from: <https://www.uni-heidelberg.de/md/zentral/universitaet/beschaefigte/service/sicherheit/dokumente/eba-fluorwasserstoff.pdf>.
11. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. British Journal of Clinical Pharmacology. 2016;81(3):428-36.
12. Fachinformation Anexate (Flumazenil) [20.11.2019]. Available from: <https://www.roche.de/dok/Anexate-reg-injektionsloesung-fachinfo-0-na-attach.pdf>.
13. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: management of cyanide poisoning. Emergency Medicine Australasia. 2012;24(3):225-38.
14. Hamel J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. Critical Care Nurse. 2011;31(1):72-81; quiz 2.
15. Dart RC. Hydroxocobalamin for Acute Cyanide Poisoning: New Data from Preclinical and Clinical Studies; New Results from the Prehospital Emergency Setting. Clinical Toxicology. 2006;44(sup1):1-3.
16. Strube J SA. Präklinische Antidota: die Bremer Liste. Notarzt. 2018;34(02):63-5.
17. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. New England Journal of Medicine. 2012;367(2):146-55.
18. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. New England Journal of Medicine. 2008;359(3):285-92.
19. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42(6):1364-72.
20. Schaper A, Bandemer G, Callies A, Brau C, Braun J, Dörge V, et al. Vorhaltung von Antidota im Notarztdienst. Notarzt. 2012;28(03):114-8.

21. Hangartner S, Eggert S, Dussy F, Wyler D, Briellmann T. Chloroquine and diazepam for her last sleep. *Drug Testing and Analysis*. 2013;5(9-10):777-80.
22. Altrock G, Lange A, Münster P. Akute Chloroquin-Intoxikation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1997;122(08):225-8.
23. Fachinformation SAB simplex (Simeticon) [30.11.2019]. Available from: https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/001846_freigabe.pdf.
24. Schmidt M. Relevanz der Antidotagabe für das notärztliche präklinische Management von Vergiftungen unter Berücksichtigung der Bremer Liste - eine Analyse von 633 Fällen. [Dissertation]: Göttingen: Georg August Universität; 2016.
25. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. 2016;81(3):482-7.
26. Isbister GK, Kumar VV. Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. *Current Opinion in Critical Care*. 2011;17(4):351-7.
27. Stellungnahme des GIZ-Nord bezüglich Antidota bei Cyanid- und Blausäurevergiftung [30.10.2019]. Available from: <https://www.giz-nord.de/cms/index.php/informationen-zur-therapie-von-vergiftungen-/388-haeufige-fachfragen-an-das-giz-nord-auswahl.html>.
28. Bebarta VS, Pitotti RL, Dixon P, Lairet JR, Bush A, Tanen DA. Hydroxocobalamin versus sodium thiosulfate for the treatment of acute cyanide toxicity in a swine (*Sus scrofa*) model. *Annals of Emergency Medicine*. 2012;59(6):532-9.
29. Arens AM, Kearney T. Adverse Effects of Physostigmine. *Journal of Medical Toxicology*. 2019;15(3):184-91.
30. Bender M. ; Deutsches Rotes Kreuz KV Rhein-Neckar/Heidelberg e.V.; Bestückung NEF Heidelberg

[18.09.2019]. Available from: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Anaesthesie/Klinik/Notfallmedizin/Bestueckung_NEF_2019-05-08.pdf.