

1 Möglichkeiten und Grenzen des Erkenntnisgewinns in der Klinischen Toxikologie

1.1 Unterschiede zwischen Klinischer Pharmakologie und Klinischer Toxikologie

Im Unterschied zur klinisch-pharmakologischen Forschung verbietet sich in der Klinischen Toxikologie die Durchführung von kontrollierten, randomisierten und doppelblind geführten klinischen Studien mit Überdosen aus ethischen Gründen. Dies bedeutet, dass der **Erkenntnisgewinn** über Wirkungen toxischer Dosen in der Klinischen Toxikologie nahezu ausschließlich auf **tierexperimentellen Untersuchungen, Humankasuistiken und retrospektiven Auswertungen** von größeren Vergiftungsserien aus Intensivstationen oder Giftinformationszentren beruht. Die Güte der Daten aus Humankasuistiken steigt, wenn chemisch-toxikologische Untersuchungen den klinischen Vergiftungsverlauf dokumentieren. Lediglich eine begrenzte Zahl von klinischen Studien mit bestimmten Fragestellungen, wie z. B. therapeutische Interventionsstudien bei Vergiftungen, können prospektiv, ggf. kontrolliert, und evtl. randomisiert geführt werden.

Pharmakokinetische Kenndaten über ein Arzneimittel, die bei **therapeutischer Dosierung** ermittelt wurden, können **nicht ohne kritische Betrachtung** auf eine **Überdosierung** übertragen werden. Bei schweren Vergiftungen kann z. B. das Verteilungsvolumen bis um den Faktor 5 vermindert sein; Resorption, Verteilung und Elimination sind meist deutlich verändert. Der Resorptionsprozess kann bei einer Überdosis z. B. durch Aggregatbildung, Beeinflussung der intestinalen Peristaltik, Sättigung von Transportprozessen oder Veränderung des gastralen pH-Wertes beeinflusst werden. Auf den Verteilungsprozess können z. B. eine Veränderung in der Plasmaeiweißbindung, eine Kreislaufdepression oder Veränderungen des pH im Gewebe Einfluss nehmen. Der Eliminationsprozess kann durch eine Kreislaufdepression, eine toxisch beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion, durch Veränderungen im enterohepatischen Kreislauf oder durch Sättigung von Eliminationsprozessen verändert werden.

Auch die **Pharmakodynamik** bzw. die **Toxikodynamik** einer Substanz kann sich, ähnlich wie die Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik, erheblich mit der Dosis ändern. Es kann zu Verschiebungen und anderen Gewichtungen in **einzelnen Wirkqualitäten** bei einer **Überdosis** im Vergleich zur **therapeutischen Dosis** kommen.

1.2 Probleme und Grenzen des Erkenntnisgewinns aus Humankasuistiken

Bei der Bewertung der Schlussfolgerungen aus retrospektiven Untersuchungen und Humankasuistiken muss immer berücksichtigt werden, dass die **Angaben** über die **eingenommene Dosis**, über andere gleichzeitig (aber nicht erwähnte) eingenommene Noxen, die **verstrichene Zeit** bis zum Beginn einer Entgiftungstherapie oder die Frage des frühzeitigen Erbrechens nach Einnahme einer Medikamentenüberdosis mit erheblichen **Unsicherheiten** belastet sind. Dies ist leider ein generelles Problem der Klinischen Toxikologie. Ursache der Unsicherheit sind meist ein sehr aufgeregter Patient oder seine sehr aufgeregten Angehörigen neben dem Herunterspielen einer Vergiftung. Eine weitere Schwierigkeit besteht in dem erschwerten Erkenntnisgewinn über seltene Vergiftungen, da größere Fallzahlen nur über multizentrische Erfassungen möglich sind. Nationale Ansätze hierzu existieren bereits durch die Auswertung der Meldungen im Rahmen des Chemikaliengesetzes (► Kap. 1.4 und ► Kap. 3.5).

1.3 Prinzipien von Evidence Based Medicine (EbM) in der Klinischen Toxikologie

Für eine Reihe von Detoxikationsverfahren liegen Position Statements bzw. Position Papers der American Academy of Clinical Toxicology (AACT) und der European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) vor. Dies gilt für die Anwendung von Sirupus Ipecacuanhae, die Magenspülung, die Aktivkohlegabe (Einzeldosis und Mehrfachdosis), die Darmdekontamination, die Anwendung von Laxanzien, die Darmspülung und die Urinalkalisierung.

Für die Entwicklung dieser Evidence-based-Medicine-basierten Leitlinien wurde die Literatur im Fachgebiet Klinische Toxikologie kritisch und mit überwiegend ernüchterndem Ergebnis gesichtet. Hierbei wurde die für die Diagnose und Therapieempfehlungen relevante Erkenntnislage nach Qualität und Aussagekraft gewichtet und bewertet. Der Erkenntnislevel C nach EbM-Kriterien wird nur selten überschritten. Wegen der unter ► Kap. 1.1 und ► Kap. 1.2 aufgeführten Probleme ist der Erkenntnisgewinn in der Klinischen Toxikologie durch prospektive und ggf. kontrollierte, evtl. randomisierte Studien mit aussagefähigen Patientenzahlen erheblich erschwert. Aufgrund der unzulänglichen Erkenntnislage geht die Entwicklung eher zu einer Zurückhaltung bei allen invasiven und risikobehafteten Verfahren und zu der Empfehlung von symptomatischer Therapie.

Im Fachgebiet der Klinischen Toxikologie zeigt sich zugleich auch, wie wichtig es ist, im Einzelfall die Anwendbarkeit von EbM-basierten Leitlinien kritisch zu prüfen. Leitlinien gelten für bestimmte, genau definierte Rahmenbedingungen, die im Einzelfall nicht immer gegeben sein können. Dieser Problematik muss man sich bewusst sein. Gleichwohl schärft die Forderung nach der Entwicklung EbM-basierter Leitlinien in jedem Fachgebiet sehr wohl die Bewusstseinsbildung für die Güte der Erkenntnislage, künftigen Forschungsbedarf und hilft damit im jeweils individuell zu findenden Entscheidungsprozess und in der Entscheidungsbegründung. So wird man sich sehr der Unzulänglichkeit der Erkenntnislage bewusst, auf die man sich bei Einzelfallentscheidungen stützt. Positiv ist sicher ein verändertes Nutzen-(engl. Benefit-)Risiko-Bewusstsein, insbesondere für invasive Maßnahmen, die nicht ausreichend in ihrem Nutzen belegt sind.

Tendenziell wurde in der Vergangenheit bei vielen Vergiftungen therapeutisch eher überreagiert. Aus einem kritisch zu hinterfragenden Absicherungsbedürfnis („lieber einmal zu viel entgiften als einmal zu wenig“) wurden Patienten unnötig oft durch invasive Detoxikationsverfahren belastet. Auch der Nutzen insbesondere sekundärer Entgiftungsverfahren wurde in der Vergangenheit nicht selten überschätzt (►Kap. 7.3). Zu häufig erfolgten unnötige Einweisungen in Krankenhäuser.

Es ist auf der anderen Seite sicherlich problematisch, wenn Therapieempfehlungen bei akuten Vergiftungen ausschließlich auf symptomatische Maßnahmen abzielen. Hier gilt es, im Einzelfall in Würdigung der vorhandenen Erkenntnislage nach der Literatur, eine fachlich und auch ethisch vertretbare Einzelfallentscheidung zu begründen.

1.4 Wege aus dem Dilemma der Klinischen Toxikologie

Primär haben sich Entscheidungen, wann immer möglich, an den Leitlinien (Position Statements) zu orientieren. Es ist allerdings auch zu prüfen, inwieweit die in einer Leitlinie getroffene Aussage im konkreten Fall tatsächlich anwendbar ist.

Weicht man von den Empfehlungen in einem Position Statement ab, so sollte dies im Einzelfall gut begründbar sein. Jede Entscheidung bei der Behandlung akuter Vergiftungen sollte in nachvollziehbarer Weise dem Umstand Rechnung tragen, wie sicher die Erkenntnislage ist. Im Einzelfall hat der Arzt nach bestem Wissen und Gewissen zum Nutzen des Patienten zu entscheiden. Dies darf aber nicht von einer kritischen Bestandsaufnahme der bisherigen Erkenntnislage abhalten.

Sicherlich gibt es gerade unter dem Aspekt der unbefriedigenden Erkenntnislage erheblichen Forschungsbedarf für das Fachgebiet der Klinischen Toxikologie. Dies gilt u. a. für die multizentrische, systematisierte und standardisierte Erfassung von Vergiftungsunfällen bei der Beratungstätigkeit von Giftinformationszentren. Erste Erfolg versprechende Schritte auf diesem Weg sind die systematischen Auswertungen „Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen nach § 16e Chemikaliengesetz 1996“, die in Form laufender Berichte von der Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen im früheren Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), jetzt Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), erarbeitet und publiziert werden.

Für die Zukunft bleibt es eine wichtige Aufgabe, anhand vorliegender Daten über Vergiftungen (vorzugsweise aus Giftinformationszentren) eine „**Risikostratifizierung**“ für die Behandlung von **spezifischen** Vergiftungen zu entwickeln.