

Toxikologische Analytik im Rahmen der Diagnostik des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls - Ergänzende Empfehlungen

Konsensus aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh)

U. I. Walther, J. Hallbach, K. Koch, H. H. Maurer, H. Andresen-Streichert

Mitglieder des Arbeitskreises Klinische Toxikologie unter Vorsitz von H. Andresen-Streichert, Köln (K. Mercer-Chalmers-Bender, Basel; J. Dinger, Jena; D. Haase, Schwerin; J. Hallbach, München; H. Jungen, Hamburg; M. Klemm, Dresden; P. Kießling, Berlin; K. Koch, Karlsruhe; M. R. Meyer, Homburg; D. Müller, Göttingen; D. Müller, Zürich; S. Neubeck, Cottbus; L. D. Paul, München; K. Rentsch, Basel; E. Scheuch, Greifswald; U. I. Walther, Rostock; R. Waschler, Feldkirch; als Gast: F. Degel, Nürnberg; H. H. Maurer, Homburg, ehemaliger Vorsitzender)

Die aktuell gültige Richtlinie zur Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls (IHA) der Bundesärztekammer (BÄK) [1] gibt vor, dass reversible Ursachen der klinischen Symptome des Hirnfunktionsausfalls ausgeschlossen werden müssen. Hierzu zählen neben dem Koma bei endokriner, metabolischer oder entzündlicher Erkrankung (u. a.) auch eine Intoxikation oder die Wirkung zentral dämpfender Medikamente. Welche Noxen oder dämpfende Medikamente berücksichtigt werden müssen, wird nicht präzisiert. In Absatz 8, Anmerkung 2 der genannten Richtlinie wird jedoch auf die zur Analgosedierung bei Hirnschädigungen gebräuchlichen Medikamente hingewiesen.

In vielen Fällen wird heute ein Einfluss von Medikamenten auf die Hirnfunktion durch die Bestimmung von Serum- oder Plasmakonzentrationen ausgeschlossen. Die genannte Richtlinie der BÄK betont, dass Serum- oder Plasmakonzentrationen einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung liefern können, aber grundsätzlich keine unverzichtbare und nicht die einzige Beurteilungsgrundlage darstellen. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass nicht bei allen für die klinische Beurteilung relevanten Substanzen quantitative Bestimmungen möglich sind. Letztlich wird angemerkt, dass es „bei den hier diskutierten Hirnschädigungen [...] derzeit für die Beurteilung medikamentöser Einflüsse auf bestimmte Befunde keine gesicherten Konzentrations-Wirkungsbeziehungen“ gibt. Die Interpretation der Befunde und die Bewertung der Serum- oder Plasmakonzentrationen müssen daher immer durch die für die Diagnostik verantwortlichen Ärzte, ggf. gemeinsam mit entsprechend erfahrenen Toxikologen, Anästhesisten und/oder Pharmakologen, erfolgen (Absatz 8, Anmerkung 2) [1].

Wie bereits in den „Empfehlungen des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung“ aus dem Jahre 2002 [2] betont wurde, ist es nicht die Aufgabe der GTFCh, pharmakologisch begründete Entscheidungsgrenzen für die Beurteilung der Konzentrationen von narkotisierenden Substanzen zu definieren oder festzulegen. Ebenso wenig kann die GTFCh vorgeben, ob bzw. welche Arzneimittel in Vorbereitung der Feststellung des IHA zu analysieren sind, oder welche pharmakokinetischen Daten (z. B. eine anzunehmende Halbwertszeit) für die applizierten Arzneimittel zu Grunde zu legen sind.

Ziel der vorliegenden Empfehlung ist, wie bereits bei der vorangegangenen, die Analytik sowie die Bewertung von Serumkonzentrationen auf eine einheitliche Basis zu stellen und Anhaltspunkte hinsichtlich der geforderten Leistungsfähigkeit (Nachweisempfindlichkeit) der entsprechenden Analysemethoden zu geben. Es geht in erster Linie um die Sicherstellung der Qualität chemisch-toxikologischer Analysen vor Durchführung der IHA-Diagnostik.

In den ersten Empfehlungen des Arbeitskreises [2] wurden untere Grenzen des therapeutischen Bereiches und davon abgeleitet untere Messbereichsgrenzen für insgesamt sieben Substanzen beschrieben, die im Rahmen der Feststellung eines Hirnfunktionsausfalls häufig analysiert werden: Midazolam, Diazepam, Nordazepam, sowie Thiopental, Pentobarbital, Methohexital und Phenobarbital.

Es wird gefordert, dass

- eine spezifische und quantitativ sichere Analysenmethode verwendet wird (z. B. HPLC-DAD, LC-MS oder GC-MS)
- eine interne und externe Qualitätssicherung erfolgt (ein Ringversuch ist für mehrere Analyten mittlerweile kommerziell erhältlich)
- die eingesetzten Methoden validiert sind (entsprechende Empfehlung siehe [3]).

Diese erste Empfehlung wird nun durch untere Grenzen des therapeutischen Bereiches und davon abgeleitet untere Messbereichsgrenzen für fünf weitere Medikamente ergänzt (Tabelle 1). Die Auswahl der aufgeführten Substanzen erfolgte aufgrund praktischer Erfahrung der Mitglieder des GTFCh-Arbeitskreises „Klinische Toxikologie“ im Hinblick auf häufig angefragte oder nachgewiesene Analyten bei entsprechenden Untersuchungsaufträgen. Sie erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit. Die Angaben zu den unteren Grenzen der therapeutischen Bereiche stammen aus der wissenschaftlichen Literatur und berücksichtigen pharmakologisch/toxikologische Datensammlungen, anerkannte Lehrbücher und Originalpublikationen [4-18]. Die Daten zu wirksamen Konzentrationen stammen aus Studien, welche mit Erwachsenen durchgeführt wurden. Im Rahmen dieser Ergänzung wurde nach ausführlicher Bewertung der Literaturdaten außerdem die untere Grenze des therapeutischen Bereiches für Diazepam von 0,2 mg/L auf 0,1 mg/L abgesenkt [14-16].

Als untere Messbereichsgrenze wird analog zu den ersten Empfehlungen des Arbeitskreises [2] die Hälfte der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches vorgeschlagen. Gemäß dieser Empfehlung muss die analytische Methode so sensitiv sein, dass an dieser Messbereichsgrenze noch ausreichend valide quantitativ gemessen werden kann. Dies bedeutet, dass die im Rahmen der Methodvalidierung ermittelte analytische Bestimmungsgrenze der verwendeten Methode mindestens so niedrig wie die angegebene Messbereichsgrenze sein muss und der Kalibrationsbereich die Messbereichsgrenze einschließen soll. Wird diese Mindestanforderung für einen bestimmten Analyten nicht erreicht, so sollte im Regelfall für diesen im Rahmen der IHA-Feststellung keine Analytik angeboten werden. Falls diese dennoch angeboten wird, soll darauf hingewiesen werden, dass nur höhere therapeutische Konzentrationen oder Intoxikationen ausgeschlossen werden können (Angabe der Bestimmungsgrenze ist hier sinnvoll).

Weiterhin soll aus Sicht des Arbeitskreises die vorgeschlagene untere Messbereichsgrenze als untere Berichtsgrenze gewählt werden, damit die Angabe von Konzentrationen, welche weit unterhalb des therapeutischen Bereiches liegen, unabhängig von der Sensitivität der eingesetzten Analyseverfahrens in gleicher Weise erfolgt.

Prinzipiell sollen bei der Mitteilung des Befundberichtes allgemein anerkannte Kriterien zugrunde gelegt werden [19]. Die umfassende Interpretation der Befunde kann jedoch nur durch die für die IHA-Diagnostik verantwortlichen Ärzte, ggf. gemeinsam mit erfahrenen Toxikologen, erfolgen. Die Einschätzung der Toxikologen kann im Befund wie folgt dargelegt werden: „Aus toxikologischer Sicht ist eine relevante Beeinträchtigung der IHA-Diagnostik nicht auszuschließen.“ oder „Aus der durchgeführten Untersuchung ergibt sich somit kein Hinweis auf relevante Konzentrationen zentral dämpfender Substanzen. Eine Beeinträchtigung der IHA-Diagnostik ist aus toxikologischer Sicht somit nicht zu erwarten.“

Gemäß Konsensus des GTFCh Arbeitskreises Klinische Toxikologie sollen im Sinne einer einheitlichen Bewertung die gemessenen Konzentrationen folgendermaßen ausgewiesen werden:

- Konzentrationen unterhalb der Messbereichsgrenze werden als „< Messbereich“ (z. B. Thiopental < 0,5 mg/L) angegeben.
- Konzentrationen zwischen der Messbereichsgrenze und der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches können quantitativ angegeben und als „untertherapeutisch“ beschrieben werden.
- Konzentrationen oberhalb der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches werden quantitativ mit Angabe des therapeutischen Bereiches auf dem Befund aufgeführt.
- Aktive Metaboliten werden (wenn nicht stärker oder ausschließlich wirksam) analog zur Muttersubstanz gewertet.
- Grundsätzlich sollte immer der therapeutische Bereich gemäß Literatur angegeben werden.

Es wird empfohlen, bei Substanzen, welche in der Tabelle 1 nicht aufgeführt sind, hinsichtlich der Anforderungen an die Analytik und die Befundung analog zu diesen Empfehlungen zu verfahren.

Tab. 1. Untere Grenze des therapeutischen Bereiches und untere Messbereichsgrenze für ausgewählte Analyten (im Serum).

Substanz	Untere Grenze des therapeutischen Bereiches	Empfohlene untere Messbereichsgrenze und Berichtsgrenze	Literatur
Diazepam	0,10 mg/L*	0,05 mg/L	[14], [15], [16]
Etomidat	0,10 mg/L	0,05 mg/L	[11], [12]
Fentanyl	0,30 µg/L	0,15 µg/L	[8], [10]
Methohexital	0,50 mg/L	0,25 mg/L	[13]
Midazolam	0,04 mg/L	0,02 mg/L	[9], [15], [17]
Nordazepam	0,20 mg/L	0,10 mg/L	[6], [9], [16]
Pentobarbital	1,0 mg/L	0,50 mg/L	[6], [7], [9]
Phenobarbital	10,0 mg/L	5,0 mg/L	[9], [18]
Piritramid	3,5 µg/L	1,75 µg/L	[5], [6]
Propofol	1,0 mg/L	0,50 mg/L	[4], [10]
Sufentanil	0,02 µg/L	0,01 µg/L	[8], [10]
Thiopental	1,0 mg/L	0,50 mg/L	[7], [13]

* Wert wurde im Vergleich zur ersten Empfehlung abgesenkt.

Der GTFCh-Arbeitskreis „Klinische Toxikologie“ hofft, mit den vorliegenden Empfehlungen weiter zu einheitlichen Qualitätskriterien in der Analytik im Rahmen der IHA-Diagnostik sowie bei der Erstellung und Bewertung von Befundberichten beizutragen.

Literatur

1. Vierte Fortschreibung der Richtlinie der Bundesärztekammer gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Dtsch Ärztebl, 30. März 2015; 1-31; http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/irrev.Hirnfunktionsausfall.pdf (letzter Zugriff 04.11.2017)

2. Hallbach J, v Meyer L, Maurer HH. Empfehlungen des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung. (gemäß Beschluss des Vorstandes der GTFCh vom 02.12.2002) Toxichem Krimtech 2009; 76: 227-231
3. Peters FT, Hallbach J, Maurer HH. Empfehlungen des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Validierung von Methoden für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung. Toxichem Krimtech 2009; 76: 232-236
4. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:348-56
5. Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C, Schwabe K, Schenk H, Gundert-Remy U, Kettler D. Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of Piritramide in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:888-894
6. Regenthal R, Krueger M, Koepfel C, Preiss R. Drug levels: Therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit* 1999; 15:529-544
7. Winek CL, Wahba WW, Winek Jr. CL, Balzer TW. Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int* 2001; 122:107-123
8. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man (10th edition). Biomedical Publications 2014; Seal Beach, California (USA)
9. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012; 16:1-146
10. Larsen R (Hrsg). *Anästhesie*, 10. Auflage, Urban & Fischer 2013, München
11. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49:274-277
12. Hebron BS. Plasma concentrations of etomidate during an intravenous infusion over 48 hours. *Anaesthesia* 1983; 38 Suppl:39-43.
13. Meyer FP. Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:71-81
14. Fachinformation Diazepam-ratiopharm® 2 mg Tabletten, Stand Oktober 2013
15. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokin* 1999; 36: 409-424
16. Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR, Metzler CM, Charlton MD, Harmatz JS, Antal EJ, Sanborn EC, Francom SF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:139-50.
17. Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. *Clin Pharmacokin* 1996; 30:52-76.
18. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996, 334: 168-175.
19. DIN EN ISO 15189:2014, Teil 5.8 Befundberichte