

Dødelig venlafaxinforgiftning

Julie Steen Pedersen & Lars Kristian Muncik

KASUISTIK

Medicinsk Afdeling,
Køge Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V09130539

Venlafaxin er en serotonin- og noradrenalinengenoptagelseshæmmer, der er godkendt til behandling af depressioner og angsttilstande. Symptomer ved forgiftning er serotonergt syndrom, generaliserede krampeanfald, rabdomyolyse samt akut lever-, hjerte- og nyresvigt. Der findes ingen antidot. Med afsæt i en dødelig venlafaxinforgiftning diskuteres iværksatte og mulige behandlingstiltag.

SYGEHISTORIE

En 18-årig kvinde blev indbragt efter i suicidalt øjemed at have indtaget godt 22 g venlafaxin 2-3 timer tidligere (**Figur 1**). Hun var via egen læge i behandling for depression og havde ingen tidligere kendte suicidalforsøg. Der var ikke mistanke om konkurrerende forgiftning. S-paracetamol-, S-salicylat- og S-ethanolniveau var ikke forhøjede. Der blev ikke målt S-venlafaxinniveau.

Ved ankomsten var kvinden vågen, men udviste allerede tegn på serotonergt syndrom; hun var agiteret og konfus, takykard med en puls på 128 slag/min, pupillerne var dilaterede og ekstremiteterne var præget af muskelspasmer. Blodtrykket var 147/63 mmHg og temperaturen 36,5 °C. Et ekg viste sinustakykardi, forlænget QT-interval og ST-depressioner. Der blev givet aktivt kul tre gange inden for de første fire timer. Den første time efter ankomst tilkom nystagmus, universel rigiditet, hyperrefleksi og ophobede generaliserede krampeanfald med sparsom effekt af

diazepam. Der blev uden effekt givet valproat i mætningsdosis. Kramperne ophørte efter behandling med fosphenytoin.

På grund af tiltagende hypotension påbegyndte man noradrenalininfusion. Efter otte timer udvikledes der pulsløs ventrikulær takykardi. Avanceret hjer-testop- og amiodaronbehandling førte efter 20 min til spontan cirkulation og efter fire timer til sinusrytme og urinproduktion. Noradrenalinindosis måtte løbende øges til 0,21 mikrogram/kg. Der blev givet magnesium- og bikarbonatinfusion. Pga. hypertermi (39 °C, målt i øret) blev hun kølet til normotermi. I løbet af de næste 48 timer udvikledes der fulminant leversvigt med syntesesvigt og umåleligt høje niveauer af alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT), der allerede var > 1.000 IE/l 18 timer efter indtaget. Rabdomyolyse, kompromitteret nyrefunktion og svær hyperkaliæmi ledte til dialyse, der dog ikke afhjalp den tiltagende svære laktatacidose (laktatniveau 26 mmol/l og pH 6,99). En ekkokardiografi viste universel hypokinesi med en udrykningsfraktion på 15%. Patienten forblev komatøs med ophævet vestibulo-kokleær-refleks uden sedation. En CT af cerebrum viste intet abnormt. Godt tre dage efter indtaget fik hun terapiresistent bradykardi.

Dødsfaldet blev indberettet til Sundhedsstyrelsen.

Der blev foretaget medicolegalt ligsyn, men ikke begæret obduktion.

DISKUSSION

Aggressiv behandling allerede ved de første symptomer på serotonergt syndrom er nødvendig for at nedsætte risikoen for rabdomyolyse og kramper. Ved svigt af benzodiazepiner må der tidligt suppleres med et potent antiepileptikum, i dette tilfælde havde kun fosphenytoin effekt. Muskelrelaksation blev ikke forsøgt, og effekten ved svær venlafaxinforgiftning kendes ikke. Hypotension og hjer-testop var formentlig et resultat af venlafaxins kardiotoxiske effekt [1], men fosphenytoin kan have bidraget. Køling til normotermi blev valgt, fordi hypotermi nedsætter metaboliseringshastigheden af lægemidler.

Multiorgansvigtet skyldtes sandsynligvis selve venlafaxinforgiftningen, men kredsløbssvigt kan have bidraget. Fulminant leversvigt med eksplosivt stigende leverparametre skyldtes formentlig venlafaxin-

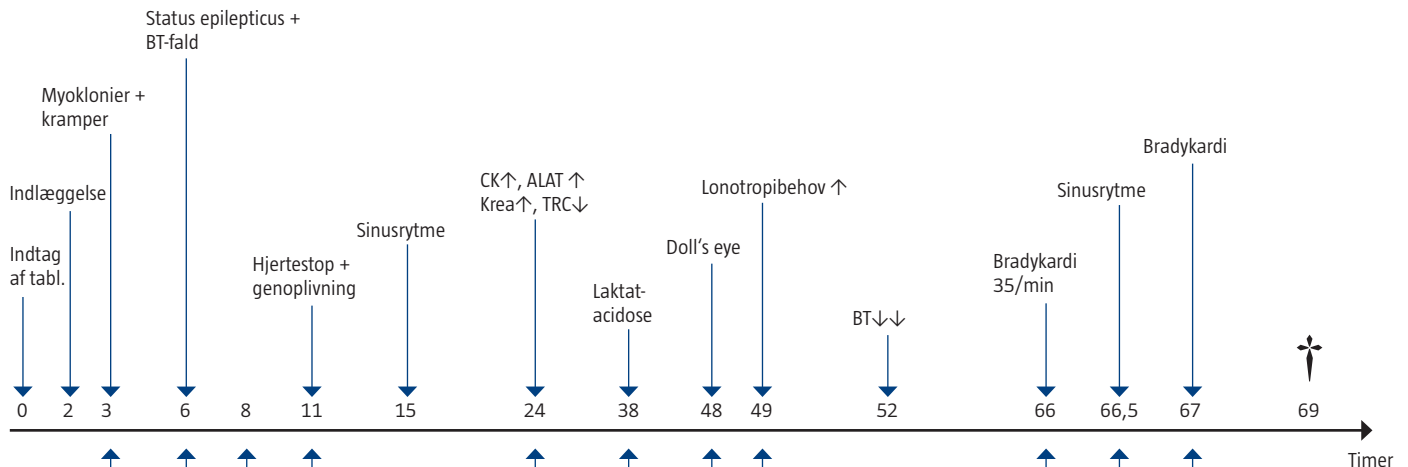
Forgiftning med serotonin- og noradrenalinengenoptagelseshæmmerpræparater er alvorlig og potentielt livstruende.



FIGUR 1

Tidslinje over det kliniske forløb.

Hændelse



Behandling

ALAT = alaninaminotransferase; ALS = *advanced life support*; BT = blodtryk; CK = kreatinkinase; CTC = CT af cerebrum; EF = udrydningsfraktion, HLR = hjerte-lunge-redning; Krea = kreatinin; TRC = trombocytter.

induceret levercellenekrose [2], og den nedsatte glukoneogenese førte til mindsket laktatelimination og acidose, som blev forværret af rabdomyolyse.

Venlafaxin og andre serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmer-/selektive serotonin-genoptagelseshæmmerpræparater kan ikke elimineres ved hæmofiltration, men dialyse har plads i behandlingen af følgevirkninger, her rabdomyolyse, nyresvigt og laktatacidose, idet laktat og især myoglobin kan dialyseres. I sygehistorien kunne dialysen måske være indledt tidligere, da kreatininkinaseniveauet steg allerede 16 timer efter indlæggelsen.

Intravenøs infusion af lipid er en omdiskuteret behandlingsmulighed ved forgiftninger med lipofile lægemidler. Ved at binde disse intravaskulært kan vævsopdagelsen og den toksiske effekt ultimativt nedsættes [3]. Venlafaxin er moderat lipofilt.

Lipidinfusion er en accepteret behandling ved systemisk forgiftning med lokalanalgetika og i en række

sygehistorier beskrives en livreddende effekt af lipidinfusion ved alvorlige forgiftninger med bl.a. tri-cykliske antidepressiva, sertralin, quetiapin og venlafaxin [4, 5]. Fremover kan man forsøge at supplere behandlingen af livstruende forgiftninger med venlafaxin med lipidinfusion. Bedst effekt må forventes ved behandling tidligt efter tabletindtagelsen og inden forgiftningen er fuldt udviklet.

Erfaringer med lipidinfusion ved forgiftninger samles på www.lipidrescue.org.

SUMMARY

Julie Steen Pedersen & Lars Kristian Munk:

A fatal overdose of venlafaxine

Ugeskr Læger 2014;176:V09130539

An 18-year-old woman ingested 22 g of venlafaxine with suicidal attempt. At admittance two hours after ingestion she had serotonin syndrome, repeated seizures and hypotension. After

eight hours malignant arrhythmias culminated in cardiac arrest, which was successfully resuscitated. Progressive liver and cardiac failure lead to fatal outcome after 48 hours. It is discussed whether early lipid infusion should be given in case of ingestion of high doses of venlafaxine, before myoclonia, seizures, hypotension, rhabdomyolysis and liver failure developed, since these can only be treated symptomatically.

KORRESPONDANCE: *Julie Steen Pedersen*, Ernie Wilkins Vej 27, 1. tv, 2450 København SV. E-mail: julie.steen.ped@gmail.com

ANTAGET: 28. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Batista M, Dugernier T, Simon M et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin Toxicol Phila* 2013;51:92-5.
2. Shaw MW, Sheard JD. Fatal venlafaxine overdose with acinar zone 3 liver cell necrosis. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26:367-8.
3. Weinberg GL. Lipid emulsion therapy: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180-7.
4. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multidrug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med* 2012;5:8.
5. Dagtekin O, Marcus H, Müller C et al. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Min Anesthesiolog* 2011;77:93-5.