

Venlafaxin-Intoxikation mit Multiorganversagen

Wann ist die maximale Detoxifikation direkt indiziert?

Dr. med. Amanda Virginia Bianca^a; Dr. med. Karim Alexander Shaikh^{a,b}Spital Männedorf, Männedorf: ^a Klinik Innere Medizin; ^b Institut Anästhesie und Intensivmedizin

Hintergrund

Intoxikationen erfordern schnelle und möglichst präzise Angaben zu den eingenommenen Substanzen, deren Menge und dem Zeitpunkt der Einnahme. Wir beschreiben den Fall einer schweren Venlafaxin-Intoxikation.

Fallbericht

Anamnese

Eine Jugendliche wurde frühmorgens nach absichtlicher Medikamentenintoxikation neben Erbrochenem liegend aufgefunden. Die Einnahme wurde auf 4 Uhr morgens geschätzt. Die Vorstellung auf der Notfallstation erfolgte gegen 10 Uhr. Die Patientin wirkte bei der Vorstellung müde, wortkarg und deprimiert. Es wurde durch Angehörige eine Einnahme von drei Tabletten Venlafaxin à 150 mg vermutet. Die Einnahme weiterer Medikamente oder Substanzen wurde nicht bestätigt. Die Patientin konnte oder wollte keine genaueren Angaben machen. In der Vorgeschichte war aufgrund von chronischen Kopfschmerzen eine neurologische Abklärung erfolgt und die Patientin wurde bei Verdacht auf eine Depression seit zwei Wochen mit Venlafaxin anbehandelt. Ein Eintritt in die Jugendpsychiatrie war am Vorstellungstag geplant.

Eintrittsstatus und -befunde

Klinisch präsentierte sich die Patientin leicht verlangsamt, jedoch wach und zu allen Qualitäten orientiert. Die Glasgow Coma Scale (GCS) betrug 15 Punkte. Die Körpertemperatur lag bei 36,7 °C. Es fanden sich eine Tachykardie (126/min) bei normwertigem Blutdruck (125/60 mm Hg) und keine gestauten Halsvenen. Pulmonal war die Patientin kompensiert mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 99% und einer Atemfrequenz von 18/min. Der restliche Status war unauffällig.

Laborchemisch fanden sich eine Hypokaliämie von 3,0 mmol/l und eine Leukozytose von 13 G/l. Ein Drogenscreening im Urin blieb unauffällig (Opiate, Benzodiazepine, Kokain, Amphetamin, Cannabis, Barbiturate, Antidepressiva, Metamphetamin, Ecstasy). Im Elektrokardiogramm (EKG) präsentierte sich ein tachykarder Sinusrhythmus mit normwertigen Intervallen (QT-Zeit 422 ms), ohne relevante De-/Repolarisationsstörungen. Ein Magnetresonanztomogramm (MRT) des Neurokraniums war extern im Rahmen der neurologischen Abklärungen angefertigt worden und zeigte einen Normalbefund.

Verlauf auf der Notfall- und Intensivstation

Während der Überwachung auf der Notfallstation kam es gegen 13.30 Uhr (drei Stunden nach der Vorstellung und neun Stunden nach

der Tabletteneinnahme) zu einem tonisch-klonischen Krampfanfall, weshalb die weitere Überwachung auf der Intensivstation erfolgte. Aufgrund rezidivierender Krampfereignisse, übergehend in einen Status epilepticus, erfolgte die Schutzintubation. Antikonvulsiv wurden Levetiracetam und Midazolam verabreicht, und bei Verdacht auf Aspiration wurde eine antiinfektiöse Therapie initiiert. Eine zwischenzeitlich auftretende regelmässige Schmal-komplex-tachykardie konvertierte unter Gabe von Adenosin in einen tachykarden Sinusrhythmus (Abb. 1).

Bis zu diesem Zeitpunkt waren der Blutdruck normwertig, die Diurese ausreichend und der Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen mit normwertigem Laktat. Die QT-Zeit betrug 387 ms, unter kontinuierlichem Monitoring trat keine Torsade-de-Pointes-Tachykardie auf.

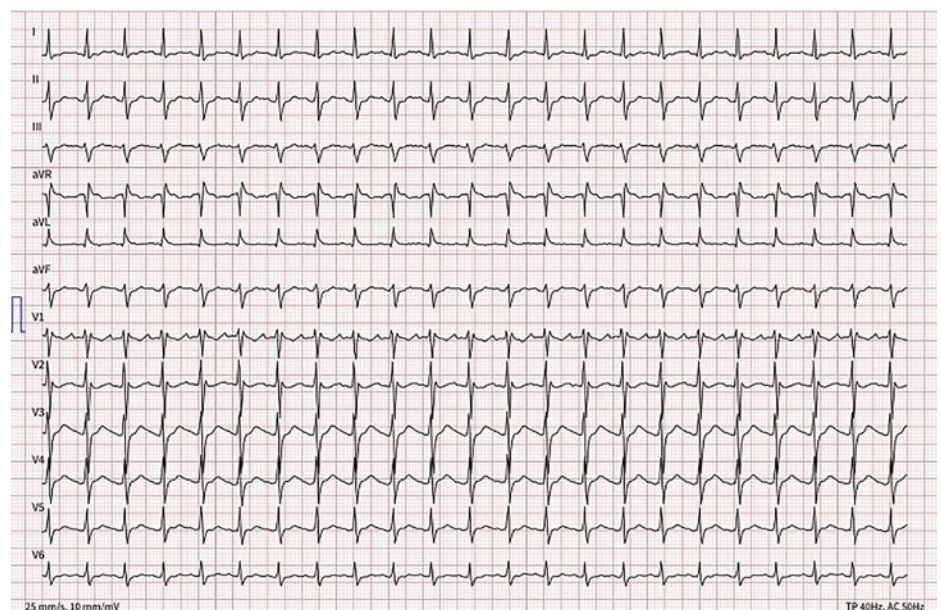


Abbildung 1: Elektrokardiogramm der Patientin neun Stunden nach Intoxikation: Auftreten einer regelmässigen Schmal-komplex-tachykardie.

Abends wurde die Patientin über einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden zunehmend hämodynamisch instabil. Der Kreislauf musste mit Volumen und Noradrenalin bis 20 µg/min unterstützt werden, um einen Mitteldruck von 55–60 mm Hg zu gewährleisten. Die Patientin war zentralisiert, peripher kühl und hatte eine verlängerte Rekapillarierungszeit, ein hohes Laktat von 7 mmol/l und einen arteriellen pH-Wert von 7,23. Eine Echokardiographie bestätigte das Bild eines kardiogenen Schocks mit schwerst eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und visuell geschätzter Ejektionsfraktion (EF) von <10% bei gut gefülltem Volumenstatus. Ein Versuch der medikamentösen Stimulation mit Dobutamin bis zu 800 µg/min und Adrenalin von repetitiv 10–20 µg konnte die Pumpfunktion nicht erhöhen – das Monitoring erfolgte unter kontinuierlicher Echokardiographie. Schliesslich wurde bei fehlendem Ansprechen gegen 0:55 Uhr eine mechanische Reanimation eingeleitet und zeitgleich Kontakt mit dem Zentrumsspital für die notfallmässige Einlage eines «extrakorporalen Life Supports» (ECLS) aufgenommen. Die mechanische Reanimation wurde bis zum Eintreffen des ECLS-Teams mittels der Reanimationshilfe LUCAS® fortgeführt. Aufgrund von Kapazitätsengpässen verzögerte sich die ECLS-Einlage, konnte jedoch vor Ort erfolgreich durchgeführt werden, sodass die Patientin gegen 4 Uhr des Folgetages in das nahe gelegene Zentrumsspital ausgeflogen wurde. Die Diurese war erhalten, ohne Einsatz von Diuretika. Eine Gerinnungskontrolle vor Verlegung ergab eine International Normalised Ratio (INR) von 2,7 und einen Fibrinogen-Wert von 1,3 g/l, entsprechend einer beginnenden Verbrauchskoagulopathie.

Eine Venlafaxin-Spiegelbestimmung erfolgte extern und war zu diesem Zeitpunkt ausstehend. Die Angehörige korrigierte die Medikamentenmenge auf 160 aufgefundene leere Blister Venlafaxin, entsprechend einer Menge von 24 g, dazu Oxycodon, Zolmitriptan und ein Kombinationspräparat aus Meclizin, Pyridoxin und Koffein (Itinerol®).

Diagnose, Therapie und weiterer Verlauf

Die Patientin wurde in den folgenden zehn Tagen im Zentrumsspital intensivmedizinisch behandelt. Es kam additiv neben einem kardiogenen Schock zum Multiorganversagen. Die externe Venlafaxin-Spiegelbestimmung ergab einen Wert von 68,52 µmol/l – der Normbereich liegt bei 0,36–1,44 µmol/l. Neben weiteren Spiegelbestimmungen (Paracetamol und Alkohol negativ) und der Suche nach unbekanntem Substanzen (Urin-Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie mit

Nachweis von Oxycodon, Tramadol, Venlafaxin und iatrogen verabreichten Substanzen) wurde der Fokus auf eine maximale Detoxifikation bei hohem Tablettenvolumen gelegt. Die Diagnose lautete «Serotonerges Syndrom bei Mischintoxikation mit vorwiegend Venlafaxin in suizidaler Absicht mit einhergehendem Multiorganversagen». Es erfolgte eine Magenspülung mit Extraktion eines «Tabletten-Bezoars». Weiter wurde Aktivkohle (55 g) verabreicht und off-label eine Hämoadsorption (CytoSorb®-Filtersystem) zur verbesserten Elimination begonnen. Der Kreislauf musste über mehrere Tage komplett via ECLS unterstützt werden, bevor sich die Pumpfunktion langsam erholte und die Patientin nach sechs Tagen vom ECLS entwöhnt werden konnte. Das Leberversagen, die disseminierte intravasale Gerinnungsstörung und eine Pankreatitis wurden supportiv behandelt und stabilisierten sich im Verlauf. Ein Nierenversagen setzte verzögert am sechsten Tag ein und erforderte den Beginn eines Nierenersatzverfahrens.

Der Verlauf gestaltete sich erfreulich, sodass die Patientin in unser Spital zurückverlegt werden konnte. Echokardiographisch zeigte sich eine EF von 35%. Die Patientin war weiterhin dialysepflichtig und bei Auftreten eines Lungenödems zwischenzeitlich reintubiert (Abb. 2).

Die Patientin konnte nach zwölf Tagen erfolgreich extubiert werden. Es fanden sich ein passageres Delir sowie eine Critical-Illness-Myopathie. Das Nierenersatzverfahren konnte im zweiten Auslassversuch gestoppt werden. Im weiteren Verlauf kam es zur Normalisierung der Organfunktionen mit normwertigen Leber- und Nierenwerten. Echokardiographisch fanden sich keine Residuen, die EF lag bei >50%. Für die psychiatrische Anschlussbehandlung wurde die Patientin auf der Intensivstation beurteilt und anschliessend bei weiterhin hoher Suizidalität in die Jugendpsychiatrie überwiesen.

Diskussion

Venlafaxin führt zu einer ausgeprägten Inhibition der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme und zu einer schwachen Inhibition der Dopamin-Wiederaufnahme. Es gibt eine schnell wirksame und eine retardierte Form. Der Maximalspiegel ist nach 2,4 Stunden respektive 4,6 Stunden erreicht, und die Elimination verläuft hauptsächlich renal. QT-Zeit-Verlängerungen und Krampfanfälle gehören zu den häufigsten Risiken einer Venlafaxin-Überdosis [1]. Ab hohen Überdosierungen (>8 g) ist eine kardiotoxische Wirkung anzunehmen, diese korreliert linear mit der einge-

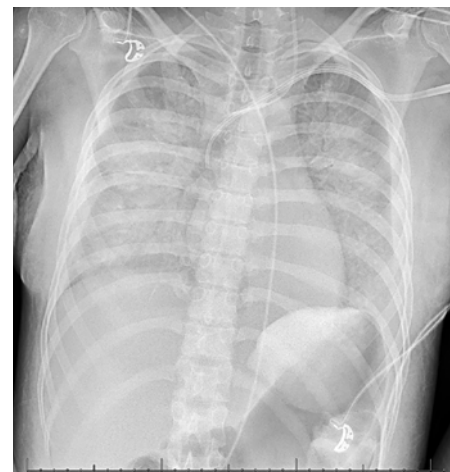


Abbildung 2: Röntgenaufnahme des Thorax; anterior-posteriore Strahlengänge; rasch progredientes Lungenödem nach erstmaliger Extubation.

nommenen Medikamentenmenge [2, 3]. Der genaue Mechanismus ist unklar, es wird eine Katecholamin-induzierte myokardiale Schädigung in Zusammenhang mit einer gehemmten Noradrenalin- (und Dopamin-)Wiederaufnahme angenommen [4]. Durch das Toxizentrum Schweiz wurde eine Überwachungszeit von 6 Stunden respektive 18–24 Stunden bei Retard-Tabletten empfohlen. In unserem Fallbeispiel wurde die retardierte Form eingenommen. Es fanden sich im genannten Überwachungszeitraum bei der Patientin keine QT-Zeit-Verlängerungen, die QT-Zeit lag bei 422 ms und 387 ms im Verlauf. Die Krampfanfälle setzten nach neun Stunden ein. Besonders kam es in unserem Fall zu einem eindrücklichen Beispiel für die kardiotoxische Aktivität bei 24 g Venlafaxin. Bis anhin sind wenige solcher Fälle mit Indikation zum ECLS beschrieben [5–7]. Ohne ECLS sind keine Fälle von Überlebenden bekannt.

In diesem Fall fand sich in der nach >24 Stunden durchgeführten Magenspülung ein grosses Medikamenten-Konglomerat. Es stellt sich die Frage, ob es sinnvoll erscheint, bei einer hohen Einnahmehöhe der Medikamente eine Magenspülung durchzuführen. Die Magenspülung wird kontrovers diskutiert und ist aufgrund des Risikos für potentielle Komplikationen wie Aspiration keine Standardmassnahme der Elimination [8, 9]. Sie findet Anwendung bei lebensbedrohlichen Vergiftungen, Einnahme in den letzten 60 Minuten oder bei bereits intubierten Personen [8]. Bei oraler Medikamentenintoxikation sind die Wahrscheinlichkeit für eine quantitativ hohe Zahl an unresorbierten Metaboliten und das Risiko für eine prolongierte Absorption deutlich erhöht. Wird also anhand des komplikationsreichen Verlaufs eine hohe orale Intoxikationsmenge angenommen, ist eine Magen-

spülung bei gesicherten Atemwegen, wie in diesem Fall, als sinnvoll zu betrachten.

Der CytoSorb®-Filter wurde off-label zum Hämoabsorptionsverfahren eingesetzt. Das Filtersystem wurde zur Zytokin-/Bilirubin-/Myoglobin-Spiegelsenkung konzipiert und findet Einsatz bei verschiedenen Arten von hyperinflammatorischen Zuständen und ist auch zur Zytokinreduktion bei ECLS-Verfahren im Einsatz. In Fallbeispielen wurde die erfolgreiche Eliminierung verschiedener hydrophober Wirkstoffe (u.a. Digoxin, Lamotrigin, Venlafaxin) durch deutliche Plasmaspiegelreduktion beschrieben [10–12]. In unserem Fall kam es zu einer deutlichen Reduktion des Plasmaspiegels nach 72 Stunden. Der Filter scheint bei Intoxikation durch lipophile Substanzen eine Off-Label-Therapieoption darzustellen [13–15]. Ferner ist der Einsatz von Lipidemulsionen bei Intoxikation mit lipophilen Substanzen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) als Therapieoption beschrieben [16, 17].

Ein Kritikpunkt wäre, dass aufgrund der unklaren Angaben seitens Patientin und Angehöriger von einer geringen Menge Venlafaxin ausgegangen und das Ausmass der Komplikationen unterschätzt worden war. Das Auftreten von Krampfanfällen wies bei stabilem Kreislauf nicht auf die drohende myokardiale Depression hin. Es wäre sinnvoll gewesen, überprüfen zu lassen, um welche Präparatform es sich gehandelt hatte. Ferner wären die 160 leeren Blister möglicherweise früher entdeckt und somit das Ausmass der drohenden Gefahr eher antizipiert worden. Die Überwachung auf der Notfallstation mit kontinuierlichem EKG-Monitoring erachten wir als adäquat und sehen keinen zusätzlichen Nutzen durch eine frühzeitige Verlegung auf die Intensivstation. Milde Intoxikationen gehören aus unserer Sicht in den Bereich einer Notfallstation. Als der kardiogene Schock manifest und erkannt wurde, wurde umgehend gehandelt.

Ein Nierenersatzverfahren wurde nach fünf Tagen begonnen. Das verzögerte Auftreten des Nierenversagens könnte im Rahmen des Mehrorganversagens, eventuell auch mit hepatorener Komponente, interpretiert werden. Zu diskutieren ist, ob der frühere Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (Hämodiafiltration) alleine oder in Kombination mit der Hämoabsorption die Elimination beschleunigt hätte. Generell wird kein Eliminationsverfahren empfohlen.

Es kam nach erstmaliger Extubation zu einem Lungenödem, dieses kann bei noch eingeschränkter kardialer Funktion in Kombination mit Volumenüberladung hauptsächlich durch den Verlust des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) erklärt werden.

Abschliessend wird in diesem Fall die Regenerationsfähigkeit junger Menschen ein-drucksvoll verdeutlicht. Die Patientin hat sich somatisch komplett erholt – bezüglich der psychischen Komponente bleibt die weitere Entwicklung abzuwarten.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Intoxikationen bestehen häufig Schwierigkeiten hinsichtlich einer präzisen Anamnese.
- Die Einnahme grosser Mengen an Venlafaxin (>8 g) geht mit kardiotoxischer Aktivität einher.
- Bei unklarer oraler Intoxikationsmenge und gesicherten Atemwegen sollte eine Detoxifikation mit Magenspülung und Aktivkohle erwogen werden.
- Die Hämoabsorption kann als Off-Label-Therapie bei Intoxikationen zur Anwendung kommen.

Korrespondenz

Dr. med. Karim Alexander Shaikh
Institut Anästhesie und Intensivmedizin
Spital Männedorf
Asylstrasse 10
CH-8708 Männedorf
k.shaikh[at]spitalmaennedorf.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(2):192–7.
- 2 Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):572–6.
- 3 Mégarbane B, Bloch V, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of cardiac toxicity in venlafaxine overdose. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):195–6.
- 4 Batista M, Dugernier T, Simon M, Haufroid V, Capron A, Fonseca S, et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(2):92–5.
- 5 Marquetand C, Langer HF, Klein JP, Graf T. The use of extracorporeal life support in a patient suffering from venlafaxine intoxication. A Case Report. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2020;6(2):120–3.
- 6 Murphy L, Rasmussen J, Murphy NG. Venlafaxine overdose treated with extracorporeal life support. *CMAJ.* 2021;193(5):E167–70.
- 7 Born B, Hoffer E, Fraipont V, Joachim S, Gougnard T, Minon JM. Choc cardiogénique réfractaire lié à une intoxication volontaire en venlafaxine: illustration de l'intérêt de l'ECMO veino-artérielle. *Rev Med Liege.* 2020;75(11):699–702.
- 8 Hafer C, Kielstein JT. Therapie akuter Intoxikationen. *Intensivmedizin up2date.* 2014;10(03):201–15.
- 9 Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(3):140–6.

10 Breuer TGK, Quast DR, Wiciok S, Labedi A, Ellrichmann G. Successful treatment of severe digitoxin intoxication with CytoSorb® Hemoabsorption. *Blood Purif.* 2021;50(1):137–40.

11 Reuchsel C, Gonnert FA. Successful treatment of severe lamotrigine intoxication with CytoSorb® Hemoabsorption. *Blood Purif.* 2022;51(8):679–82.

12 Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, Kur F, Frey L. Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy: successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb®. *Int J Artif Organs.* 2017;40(7):358–60.

13 Mitrovic D, Huntjens DW, de Vos EAJ, van Tellingen M, Franssen EJJ. Extracorporeal hemoabsorption with the CytoSorb device as a potential therapeutic option in severe intoxications: Review of the rationale and current clinical experiences. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(9):1444–51.

14 Kabak E, Wagner T, Zentner-Gröbl S, Scheibenpflug C. CytoSorb, Case of the week 19/2021: Einsatz von CytoSorb bei einer pädiatrischen Patientin mit kombinierter Arzneimittelintoxikation und Multisystem-Inflammationssyndrom bei Kindern (MIS-C). *Wien (A): Klinik Donaustadt Children's Intensive Care Unit;* 2021.

15 Hanisch V. CytoSorb, Case of the week 09/2021: Einsatz von CytoSorb bei einem Patienten mit Reanimation infolge einer Medikamentenintoxikation und konsekutivem Multiorganversagen. *Senftenberg: Zentrum für Innere Medizin und Notfallmedizin, Klinikum Niederlausitz GmbH;* 2021.

16 Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008;51(4):412–5,415.e1.

17 Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:51.



Dr. med. Amanda Virginia Bianca
Klinik Innere Medizin,
Spital Männedorf, Männedorf



Dr. med. Karim Alexander Shaikh
Institut Anästhesie und Intensivmedizin,
Spital Männedorf, Männedorf