

# Venlafaxin misstänks ha utlöst livshotande takotsubosyndrom

## TAKOTSUBO ÄR ETT TIDVIS UTMANANDE TILLSTÅND DÄR HANDLÄGGNING BEHÖVER ANPASSAS EFTER INDIVID OCH RESURSER

**Nima Elhami,**  
ST-läkare, akutkliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping  
● nima.elhami@regionostergotland.se

**Lars Engerström,**  
överläkare, anestesi och intensivvårdskliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping

**Takotsubosyndrom** är ett akut hjärtsviktssyndrom som kännetecknas av en övergående väggrörelsenedsättning (hypokinesi, dyskinesi eller akinesi) av främst vänsterkammaren som vanligen sträcker sig bortom ett kranskärls försörjningsområde. I typiska fall blir vänsterkammarens apikala zoner orörliga medan basala delar ofta är normala eller kompensatoriskt hyperkinetiska och kan likna en japansk bläckfiskälla (takotsubo) [1]. I Europeiska hjärtförbundets diagnoskriterier betonas en spontant återhämtad hjärtfunktion som ett unikt drag för syndromet. Det drabbar vanligen kvinnor, triggas av emotionell eller somatisk stress och liknar ofta akuta koronara syndrom med bröstsmärta, ST-T-förändringar samt förhöjda infarktmarkörer och NT-proBNP. Takotsubosyndrom kan orsaka maligna arytmier, tromboembolism, kardiogen chock, hjärtruptur och död [2-5].

### Patofysiologi

Patogenesen är inte helt klarlagd. Akut stress; exogent eller endogent katekolamin- och sympatikuspåslag tros spela en hjärttoxisk roll via en kombination av beta-adrenerga stimuli, epikardiell koronar spasm och diffus mikrovaskulär konstriktion [6-7]. Patienterna har ofta hypotoni och takykardi men normal hjärtminutvolym och låg perifer kärlresistans [8]. Cirka 25 procent utvecklar utflödesobstruktion av vänsterkammare (LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction), som uppstår då basala septums hyperkinetiska segment hindrar det systoliska utflödet, vilket sänker slagvolymen. Det associeras med SAM (systolic anterior motion) av mitralisklaffen som viker mot septum och hindrar utflödet ytterligare samt orsakar mitralisinsufficiens [2]. Graden av LVOTO påverkas av preload, afterload och inotropi. Vid hypovolemi kan intravenös vätska öka preload och reducera LVOTO medan inotropa läkemedel kan öka basala septums kontraktilitet och förvärra LVOTO.

### Behandling

Relevanta behandlingsstudier för akut takotsubosyndrom saknas, men som riktlinjer föreslår vi Europeiska hjärtförbundets konsensusdokument [9]. Tillståndet är oftast övergående, och en hypotes är att kroppen skyddar hjärtat mot katekolaminers skadliga effekt vid svår stress genom att utveckla takotsubo [10]. Trots detta förekommer recidiv, och det är hos vissa patientgrupper kopplat till försämrad långtidsprognos [11]. Principen »primum non nocere« (först av allt: skada inte), genom att stödja vitala funktioner och

förhindra komplikationer, förordas således. Hos instabila patienter är första åtgärden att upprätthålla en bra preload för att minska LVOTO. En allmänt vedertagen rekommendation är att överväga mekaniskt stöd, till exempel ECMO vid kardiogen chock med LVOTO [12]. Eftersom katekolamintoxicitet orsakar takotsubo är adrenerg  $\beta_1$ -receptorblockad i teorin ett lockande alternativ, men dess kliniska vinst är inte klarlagd [13]. Adrenerga läkemedel anses kontraindicerade eftersom de kan utlösa takotsubo, förvärra LVOTO och försena hjärtats återhämtning [14, 15]. Teoretiskt kan vasopressin och fenylefrin höja blodtrycket utan att förvärra LVOTO, men är inte studerat hos takotsubopatienter [9, 15]. Åsikterna går isär avseende indikationen för de inotropa läkemedlen levosimendan och milrinon. De minskar perifer kärlresistans och sänker blodtryck, vilket kan förvärra LVOTO, men vissa menar att levosimendan är säkert hos patienter med systoliskt blodtryck  $\geq 90$  mm Hg [16]. Andra har beskrivit god effekt av milrinon [17].

### Läkemedelsutlöst takotsubo

Venlafaxin är ett antidepressivt läkemedel som tillhör gruppen SNRI (selektiva serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare). Det har en god säkerhetsprofil men kan vid överdos ge allvarliga biverkningar, till exempel takotsubo, vilket även anges i Fass. Venlafaxin hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin

### HUVUDBUDSKAP

- Takotsubosyndrom är ett akut hjärtsviktssyndrom som är övergående och kan utlösas av flera olika faktorer.
- Venlafaxin är ett antidepressivt läkemedel tillhörande gruppen SNRI vars potentierande effekt av transmittorsubstanser såsom noradrenalin kan utlösa syndromet.
- Vi beskriver ett fall där venlafaxin misstänks ha utlöst ett livshotande takotsubosyndrom.
- Takotsubosyndrom bör övervägas vid SNRI-intoxikation och samtidig kardiogen chock, där tidig ekkardiografi och identifiering av utflödesobstruktion av vänsterkammaren kan vägleda behandlingsval.
- Åsikterna går isär om lämplig handläggning av instabila patienter med takotsubosyndrom, där inotropa och vasoaktiva läkemedel anses kontraindicerade, vilket kan komplicera handläggningen för den behandlande klinikern.

## FALLBESKRIVNING

samt är också en svag hämmare av dopaminupptag. Denna potentierande effekt av transmittorsubstanter såsom noradrenalin kan utlösa takotsubosyndrom [18]. På Pubmed fann vi fyra fallbeskrivningar av venlafaxinutlöst takotsubo [19-22], men även skepsis mot orsakssambandet [23]. Vi presenterar här ett misstänkt fall från vårt sjukhus.

### Fallbeskrivning

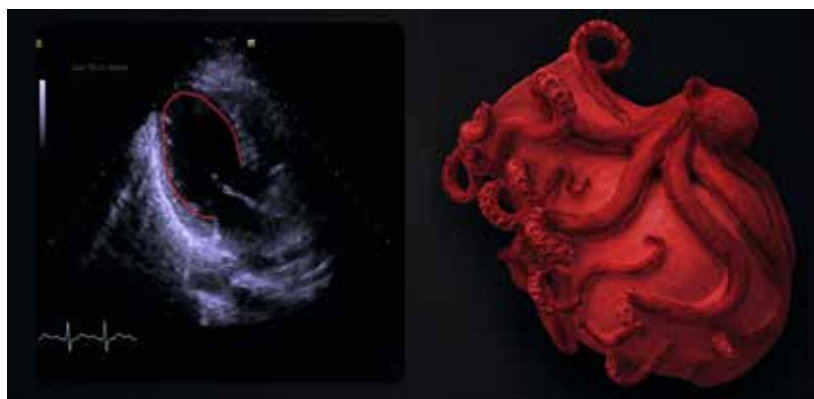
En 41-årig fysiskt aktiv kvinna med bipolär sjukdom som behandlades med venlafaxin och lamotrigin hade mått sämre psykiskt sista tiden. Hon skickade ett oroväckande sms till en vän, som larmade ambulans. På akuten var hon afebril, medvetandegraden var RLS (Reaction level scale) 2-3 och luftvägen var fri. Hjärt- och lungauskultation var utan anmärkning med 26 andetag/minut och 96 procent saturation. EKG visade sinustakykardi, 135 regelbundna slag/minut. Blodtrycket var 110/80 mm Hg. Hon var initialt neurologiskt intakt men fick två tonisk-kloniska kramper som bröts med diazepam.

EKG 2 visade supraventrikulär takykardi, 170 slag/minut, QTc-tid 510 ms. Artärgas: pH 7,12, pCO<sub>2</sub> 7,2 kPa, pO<sub>2</sub> 13,7 kPa, BE -11,8 mmol/l, laktat 13,0 mmol/l. Blod-, lever- och elektrolytstatus, glukos, troponin T, myoglobin och intoxpanel utan anmärkning.

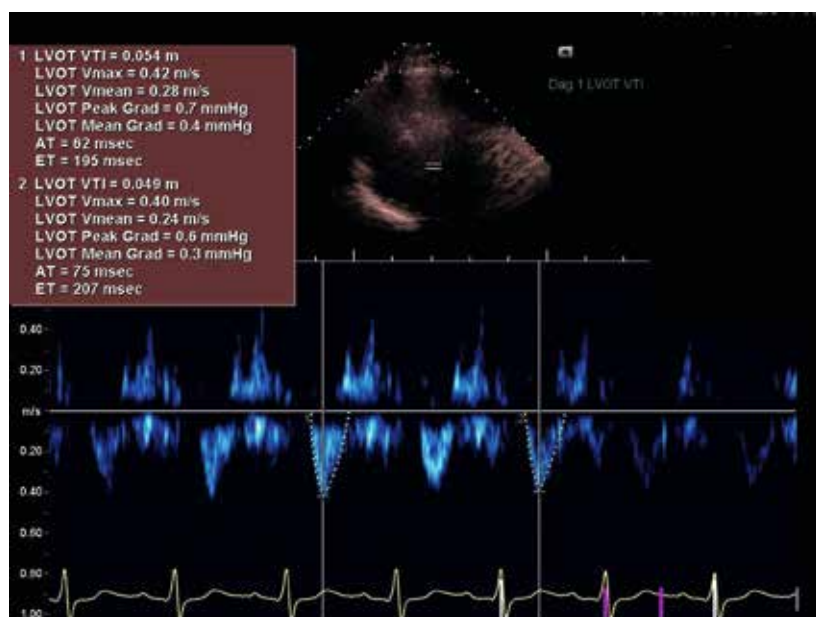
Hon bekräftade intag av tre gram venlafaxin depåtabletter som vid allvarlig SNRI-intoxikation. Under IVA-övervakning fick hon två nya kramper som bröts med lorazepam. En ihållande takykardi noterades; metoprolol- och magnesiuminfusion startades. Hon blev gradvis hypoton, och strax innan noradrenalin gavs fick hon ett ventrikelflimmer som bröts efter 10 minuters HLR med defibrillering och adrenalin. NT-proBNP 2330 ng/l och troponin nr 2: 28 ng/l. Akut ekokardiografi (Figur 1, 2) kunde visuellt och kliniskt stämma med svår takotsubo. Hon var hemodynamiskt instabil trots noradrenalin och dobutamin och flyttades till Linköping för Ecmo-beredskap. Där lades introducer för Ecmo och hemodynamiken följdes noga med upprepade ekokardiografier. Höga koncentrationer av den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin rapporterades: 108 580 nmol/l (referensintervall 350-1500). Levertransaminaser hade nu stigit påtagligt: ASAT 48 µkat/l, ALAT 45 µkat/l. Inotropi med milrinon tillades på grund av fortsatt cirkulationssvikt. Ställningstagande till start av Ecmo gjordes kontinuerligt, och hemodynamiken förbättrades successivt; ekokardiografi på morgonen visade dramatisk förbättring med närmast normal högerkammerfunktion och vänsterkammerfunktion som gått från uttalat till måttligt nedsatt. Patienten bedömdes inte längre behöva Ecmo-beredskap. Vasopressorer sattes ut och milrinon byttes till en dygnsdos levosimendan. Följande tio dagar gjordes tre ekokardiografier med en slutligen normal vänsterkammerfunktion och obetydlig mitralisinsufficiens. Leverprov och NT-proBNP normaliserades. Efter 14 dagar åkte hon hem. Vid samtal efter en månad mätte hon bättre och var tillbaka på både gymmet och arbetet.

### Diskussion

Läkemedelsintoxikationer är vanliga, och vårt fall visar hur venlafaxin kan ha utlöst ett livshotande takotsubosyndrom. Vi hittade ingen liknande svensk fall-



**Figur 1.** Ekokardiografi: Vänster kammar med normal inre dimension basalt, visuellt lätt rundad i apikala hälften. Formen av vänsterkammaren påminde om en japansk bläckfiskfälla, takotsubo. Illustration: Edoardo Umanzor. Fysiologiska kliniken i Norrköping har bidragit med ekokardiografibilden.



**Figur 2.** Ekokardiografi visade en uttalat nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion; EF biplan cirka 15-20 procent. Utbredd vägg rörelsestörning med akinesi i samtliga mid- och apikala segment, hypokinesi längst basalt. Måttlig mitralisinsufficiens. LVOT-VTI (slaglängden av vänsterkammarens utflödestrakt): 6 cm, som vid mycket låga slagvolym. Uttalat nedsatt högerkammerfunktion. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) uttalat sänkt, 5 mm. Fysiologiska kliniken i Norrköping har bidragit med ekokardiografibilden.

beskrivning och vill uppmärksamma detta kritiska tillstånd, som trots sin sällsynthet bör övervägas vid SNRI-intoxikation och kardiogen chock.

Vår patient genomgick varken angiografi eller MR hjärta, vilket kan anses vara kontroversiellt, då riktlinjer förordar sådan utredning för att utesluta hjärtinfarkt och myokardit och för att ge en säker takotsubodiagnos [2]. Hon hade varken feber, bröstsmärta eller typiska EKG-förändringar. Diskrepansen mellan lätt förhöjda troponiner och en så utbredd akinesi, bortom distributionen för ett kranskärl, talade emot hjärtinfarkt. Det stöddes av den snabbt återhämtade hjärtfunktionen. Myokardit ansågs osannolik. Den kliniska bilden med takykardi, långt QT, hypotoni samt pumpsvikt stämde både med intoxikation och

takotsubo. Det är dock svårt att urskilja om venlafaxin var den viktigaste orsaken, då även kramper, hjärtstopp, givna katekolaminer och dåligt psykiskt mående var möjliga utlösande faktorer.

Vasoaktiva och inotropa läkemedel ges rutinmässigt till IVA-patienter med chock men bedöms vara skadliga för takotsubopatienter med LVOTO. Därför är det viktigt med tidig ekokardiografi på en instabil patient. Vi vill belysa dilemmat kring beslut avseende lämplig handläggning, då det råder delade meningar om tröskel till inotropi och vasopressorer samt Ecmo. Ecmo är invasiv, inte komplikationsfri och finns inte tillgänglig överallt men var ytterst angelägen att ha tillgång till för vår unga patient med livshotande och reversibel hjärtsvikt. Avvägningen mellan risker med Ecmo och risker med läkemedel evaluerades kontin-

erligt. Då hon snabbt återhämtade hjärtfunktionen enligt upprepade ekokardiografier efter ankomst till Thorax-IVA startades inte Ecmo, utan hon behandlades med både inotropi och vasopressorer. Denna handläggning följde inte samtliga punkter i aktuella riktlinjer men visade sig framgångsrik för patienten. Principen »primum non nocere« följdes således på ett individanpassat sätt.

Takotsubosyndrom är sammanfattningsvis ett tidvis utmanande tillstånd, både diagnostiskt och behandlingsmässigt, där handläggningen behöver anpassas efter den enskilda patienten och tillgängliga resurser. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20187*

## REFERENSER

- Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426-41.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62.
- Nyman E, Mattsson E, Tornvall P. Trigger factors in takotsubo syndrome - a systematic review of case reports. *Eur J Intern Med*. 2019;63:62-8.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38.
- Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41.
- Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(7):387-97.
- Pelliccia F, Greco C, Vitale C, et al. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity. *Am J Med*. 2014;127(8):699-704.
- Redfors B, Shao Y, Omerovic E. »Primum nil nocere« första handsalternativ vid takotsubo-kardiomyopati. Vid allvarliga fall bör mekaniskt stöd, som brygga till återhämtning provas. *Läkartidningen*. 2014;111:CUWA.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46.
- Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, et al. Long-term prognosis and outcome predictors in takotsubo syndrome. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):143-54.
- Bonacchi M, Maiani M, Harmelin G, et al. Intractable cardiogenic shock in stress cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: is extra-corporeal life support the best treatment? *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):721-7.
- Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Hemodynamic effects, safety, and feasibility of intravenous esmolol infusion during takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: results from a multicenter registry. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):161-6.
- Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1320-5.
- Redmond M, Knapp C, Salim M, et al. Use of vasopressors in takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):487-8.
- Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(6):e133-7.
- Doyen D, Dellamonica J, Mocerri P, et al. Takotsubo cardiomyopathy presenting with cardiogenic shock successfully treated with milrinone: a case report. *Heart Lung J Crit Care*. 2014;43(4):331-3.
- Dias A, Franco E, Figueredo VM, et al. Occurrence of takotsubo cardiomyopathy and use of antidepressants. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):433-6.
- Neil CJA, Chong CR, Nguyen TH, et al. Occurrence of takotsubo cardiomyopathy in association with ingestion of serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors. *Heart Lung Circ*. 2012;21(4):203-5.
- Christoph M, Ebner B, Stolte D, et al. Broken heart syndrome: takotsubo cardiomyopathy associated with an overdose of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):594-7.
- Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, et al. 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.
- Vasudev R, Rampal U, Patel H, et al. Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors-induced takotsubo cardiomyopathy. *North Am J Med Sci*. 2016;8(7):312-5.
- Madias JE. Venlafaxine and takotsubo syndrome: can we learn more from published patient cases? *Int J Cardiol*. 2016;225:73-4.

## SUMMARY

### Venlafaxine was suspected to have triggered life-threatening takotsubo syndrome

We present a case of a patient who ingested excessive amounts of the antidepressant Venlafaxine, a Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI). She developed cardiogenic shock with clinical and echocardiographic signs of takotsubo syndrome, TTS; a life-threatening condition characterized by a transient regional cardiac dysfunction not solely caused by coronary artery occlusion. The pathogenesis remains unclear but catecholamines play a key role. Venlafaxine increases plasma catecholamine levels and with high probability it was judged to be the trigger for our patient's serious state. Our case study included clinical and laboratory data, as well as a literature review on published cases of SNRI associated TTS. Most cases of TTS fortunately show spontaneous recovery of cardiac function with conservative management and supportive treatment. No evidence-based treatment recommendations exist, but traditional inotropic and vasoactive drugs are considered potentially harmful, which can be a dilemma for the treating clinician, when facing an acutely decompensated TTS patient.