

# Toxicitet vid överdosering av nya anti-depressiva

Genomgång av epikrismaterial visar olika svår symtombild för olika medel



MARK PERSONNE, överläkare  
mark.personne@apoteket.se  
GUNILLA SJÖBERG, apotekare;

båda Giftinforma-  
tionscentralen, Stockholm

Förutom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har flera nya antidepressiva läkemedel introducerats på den svenska marknaden de senaste två decennierna. Venlafaxin (Efexor) och mirtazapin (Remeron) godkändes i mitten av 1990-talet, medan reboxetin (Edronax) och duloxetin (Cymbalta) är de senaste tillskotten. Bland deprimerade patienter finns en risk för att överdosera läkemedel i suicidsyfte. Det är därför viktigt att risken för allvarliga förgiftningssymtom beaktas vid val av preparat för denna patientkategori. Vid Giftinformationscentralen har vi jämfört de nya antidepressiva medlen med avseende på riskbilden om de tas i överdos.

## METOD

Data från epikriser som sjukhusen skickat till Giftinformationscentralen där det antidepressiva medlet dominerat förgiftningssymtombilden har analyserats och jämförts med publicerade rapporter i litteraturen. Uppgifter om ålder, kön och orsak till förgiftningen har studerats. I de fall där tillräcklig information fanns tillgänglig har förgiftningens svårighetsgrad klassificerats utifrån kliniska symtom enligt den internationella bedömningskalan Poisoning Severity Score (PSS-grad 1–4) [1]. Incidenter bland barn under 10 år har exkluderats. Även kliniska uppgifter och statistik ur Giftinformationscentralens telefonjour samt försäljningsstatistik från Apoteket AB redovisas.

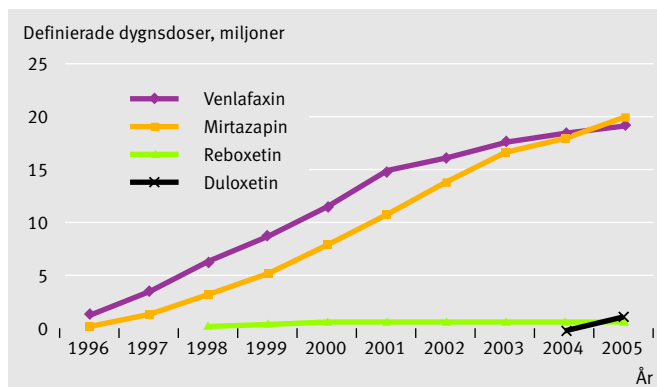
## RESULTAT

I det samlade epikrismaterialet kan man konstatera att avsiktlig överdosering var den helt dominerande förgiftningssorsaken. Kvinnor var överrepresenterade (75 procent), och åldersspannet sträckte sig från 15 till 73 år.

Av Giftinformationscentralens frågestatistik framgår att det totala antalet frågor som inkommit där venlafaxin eller mirtazapin intagits (som enda preparat eller som dominerande vid blandintoxikationer) uppgår till knappt 1 000 för respektive substans, till skillnad från reboxetin och duloxetin där mindre än 100 frågor vardera registrerats. Försäljningsstatistiken för de aktuella läkemedlen framgår av Figur 1.

## Venlafaxin

Venlafaxin är en kombinerad återupptagshämmare av både se-



Figur 1. Försäljningen av venlafaxin, mirtazapin, reboxetin och duloxetin i Sverige uttryckt i antal miljoner definierade dygnsdoser.

rotonin och noradrenalin, vars terapeutiska dygnsdos vanligen ligger i intervallet 75–225 mg. Sympatomimetiska effekter kan uppkomma [2]. Beredningsformen utgörs av depåkapslar, vilket har betydelse för tidsförloppet vid en akut intoxikation.

Under 10-årsperioden 1996–2005 mottog Giftinformationscentralen 152 epikriskopior gällande överdosering av venlafaxin. Enligt epikrismaterialet varierade de intagna doserna mellan 200 mg och 30 g (medelvärde 3,6 g, median 2,5 g); i 18 fall var dosen okänd.

Förgiftningens svårighetsgrad kunde i 138 fall klassificeras enligt PSS (Figur 2). Förekommande symtom inkluderar olika grader av medvetandesänkning, takykardi (mycket vanligt), kramper, mydriasis, EKG-förändringar, arytmier, rabdomyolys och serotonergt syndrom. Vid doser under 2 g sågs mestadels lindriga symtom som trötthet, takykardi och mydriasis.

Totalt 20 procent av patienterna hade generella kramper, en frekvens som ligger på samma nivå som i det likartade överdoseringsmaterialet Giftinformationscentralen tidigare publicerat gällande citalopram [3]. Den lägsta dos som framkallade kramper var 2,25 g, men i andra rapporter finns denna komplikation angiven från cirka 1,5 g [4]. Kramper förekom även hos i övrigt relativt opåverkade patienter.

EKG-förändringar utan cirkulatorisk påverkan, såsom måttligt breddökade QRS-komplex, QT-förlängning och ospecifika ST-T-förändringar, sågs hos 15 procent av patienterna.

I materialet återfanns 6 fall med allvarliga symtom (PSS 3) och 4 dödsfall (PSS 4). I gruppen med allvarliga symtom var djup medvetlöshet, upprepade kramper och pulmonell aspiration vanligt. Maligna arytmier var ovanliga, men anmärkningsvärt nog förekom 3 dödsfall på sjukhus orsakade av arytmier

## SAMMANFATTAT

**Överdoser**ing av venlafaxin ger ofta CNS-depression och takykardi. Generella kramper är inte ovanliga. Vid mycket stora doser kan i sällsynta fall maligna arytmier uppträda sent i förloppet. Dödsfall har inträffat.

**Mirtazapin** ger vid överdosering främst CNS-depression och takykardi. Agitation, förvirring, hallucinationer och ospecifika ST-T-förändringar förekommer, men kramper

och maligna arytmier finns inte rapporterade. **Den begränsade** erfarenhet som hittills dokumenterats gällande överdoseringar med reboxetin och duloxetin tyder på att symtombilden är relativt godartad. Takykardi och måttlig CNS-depression kan ses. **Vid terapeutisk** behandling och överdosering av venlafaxin, mirtazapin och duloxetin, men inte reboxetin, kan serotonergt syndrom uppkomma.

miutlöst refraktär cirkulatorisk svikt, trots att avancerad intensivvårdsbehandling sattes in (se fallbeskrivning nedan). I dessa letala fall hade mycket stora doser venlafaxin depåtabletter intagits, och de allvarliga symtomen debuterade med fördröjning. I ett av fallen förekom också samtidig överdosering med lamotrigin.

I litteraturen finns andra rapporter om allvarlig cirkulatorisk påverkan [5-7]. Detta förhållande ska dock balanseras mot Giftinformationscentralens material där 36 patienter som intagit >4 g (medelvärde 7,6 g) inte utvecklade några arytmier eller kliniskt signifikant blodtryckssänkning. Rabdomyolys, sannolikt toxiskt utlöst, sågs i 1 fall, och rapporter om sådan muskelskada finns också publicerade [8].

Serotonergt syndrom är en känd men ovanlig komplikation, och i studiematerialet fanns patienter som uppvisade delkomponenter förenliga med detta tillstånd [9].

**Fallbeskrivning.** En 21-årig, somatiskt frisk kvinna med depressiva besvär hittades okontaktbar i hemmet. En väninna hade 3 timmar tidigare besökt henne och uppmärksammat att hon då var yr och tett sig frånvarande. Ambulans tillkallades, men innan den anlände debuterade ett spontant övergående krampanfall. Under transporten till sjukhus var patienten takykard (130/min) och fick ånyo generella kramper som kuprades med diazepam. Enligt en anhörig hade patienten dagen före hämtat ut ett recept på totalt 196 depåkapslar venlafaxin, dvs 14,7 g. Hon hade troligen intagit samtliga kapslar drygt 4 timmar före ankomsten till sjukhus. Inga andra mediciner fanns i hemmet.

På akutmottagningen noterades att kvinnan var medvetandesänkt men öppnade ögonen vid smärtstimulering. Pupillerna var likstora, dilaterade och reagerade trögt på ljus. En generell ökning av muskeltonus noterades, och kroppstemperaturen var 38,3 grader. EKG visade sinustakykardi (146/min), förlängd QTc-tid (555 ms) och något vidgade QRS-komplex (104 ms), och blodtrycket var 80/60 mm Hg.

Ytterligare kramper tillstötte, och patienten överfördes till intensivvårdsavdelning sedan intravenös vätsketillförsel påbörjats.

Efter en initial stabilisering förvärrades tillståndet med fallande blodtryck och kombinerad respiratorisk och metabolisk acidosis. Man beslöt då att intubera och påbörja respiratorbehandling. I samband med detta gjordes cirka 6 timmar efter tablettintaget en ventrikelsköljning, och 50 g medicinskt kol tillfördes. Blodtrycksfallet normaliserades efter vätsketillförsel och noradrenalininfusion (0,05 µg/kg kroppsvikt/min).

Efter en ny stabil period debuterade plötsligt cirka 12 timmar efter tablettintaget ventrikeltakykardi med åtföljande blodtrycksfall. Elektrokonvertering utfördes, och i samband med detta gavs 2,5 mg metoprolol intravenöst. EKG-utseendet förbättrades temporärt, men blodtrycket fortsatte att sjunka trots ökade noradrenalin-doser, och en halvtimme senare inträdde asystoli alternerande med pulslös elektrisk aktivitet. Hjärt-lungräddning utfördes under flera timmar, men patientens liv kunde inte räddas, och åtgärderna avbröts cirka 16 timmar efter överdosen.

Obduktion påvisade stora mängder tablettrester i tunntarmen och en mycket hög venlafaxinkoncentration i blodet (95 µg/ml). Ingen alkohol eller andra droger kunde påvisas.

### Mirtazapin

Mirtazapin är en presynaptisk alfa 2-antagonist som ökar både serotonerg och noradrenerg aktivitet i CNS. Normal dygnsdosering ligger mellan 15 och 45 mg. Under åren 1997-2005 har 150 epikriskopior gällande överdosering av mirtazapin inkom-

mit till Giftinformationscentralen, varav 140 kunde klassificeras enligt PSS. Den intagna dosen var känd i 125 fall med en spridning från 120 mg till maximalt 3,3 g (medelvärde 850 mg, median 675 mg).

Symtombilden innefattade ofta måttlig CNS-depression och takykardi. Tremor, mios, agitation, förvirring och hallucinationer förekom. Ospecifika ST-T-förändringar registrerades i 8 fall. Kramper och maligna arytmier sågs inte och finns heller inte rapporterade i litteraturen [10]. Överdoser upp till 300 mg gav inga signifikanta symtom, och i intervallet 360 mg till 3,3 g noterades vanligen lindrig och ibland måttlig påverkan (PSS 1-2) (Figur 3).

I 1 fall utvecklades djup medvetslöshet, och detta klassificerades därför som allvarligt (PSS 3). Inga dödsfall förekom.

Serotonergt syndrom kan uppkomma såväl efter monoterapi som i kombination med andra serotonergt aktiva preparat, men sågs inte i Giftinformationscentralens material [11].

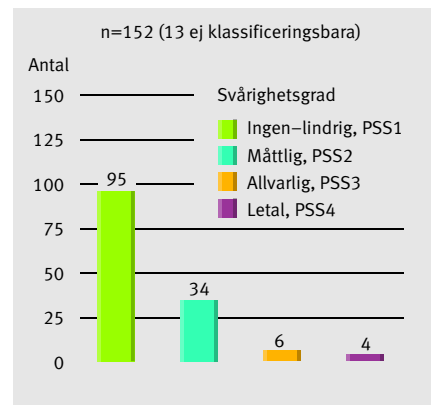
### Reboxetin

Reboxetin är en selektiv återupptagshämmare av noradrenalin med obetydliga effekter på 5-HT-systemet. Terapeutisk dosering är cirka 8-10 mg per dygn. Uppträdande av serotonergt syndrom är därför inte att förvänta. Förskrivningen är i Sverige förhållandevis blygsam, och Giftinformationscentralen har fått in endast 8 epikriser sedan 1998. Därutöver finns erfarenhet från ett 10-tal telefonförfrågningar från sjukhus gällande överdosering av reboxetin.

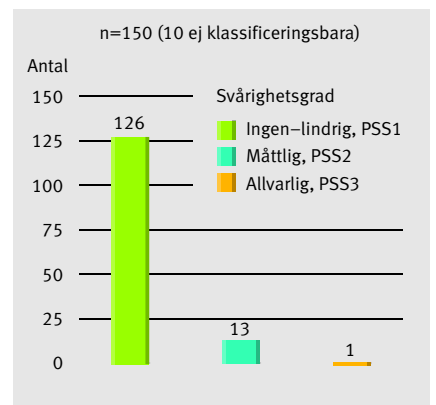
I litteraturen återfinns bara en fallbeskrivning, där intag av 200 mg inte orsakade några signifikanta symtom [12]. Doserna i epikrissamlingen varierade från 40 till 320 mg. Måttlig CNS-depression och takykardi förekom, men mestadels var patienterna väsentligen opåverkade. Kramper eller arytmier finns inte rapporterade.

### Duloxetin

Duloxetin är en kombinerad återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin som doseras i intervallet 60-120 mg per dygn. Preparatet har bara funnits på marknaden några få år, och erfarenheten vid överdoseringar är begränsad. Giftinformationscentralen har



Figur 2. Venlafaxin – klassificering av förgiftningarnas svårighetsgrad (PSS). Giftinformationscentralens epikrismaterial 1995-2005.



Figur 3. Mirtazapin – klassificering av förgiftningarnas svårighetsgrad (PSS). Giftinformationscentralens epikrismaterial 1997-2005.

fått tillgång till 8 epikriser och har erfarenheter från cirka 20 telefonärenden från sjukhus. Inga överdoseringsfall finns publicerade.

Slutsatserna i skrivande stund är att doser upp till 3–4 g medför måttlig CNS-depression, tremor och takykardi. Kramper eller arytmier har inte förekommit. I 3 fall där Giftinformationscentralen konsulterats har patienterna uppvisat tecken på serotoninerg syndrom.

## DISKUSSION

Utvecklingen av nya antidepressiva läkemedel har medfört en förbättrad situation när det gäller symtombild efter överdosering. De traditionella tricykliska antidepressiva är behäftade med risk för arytmier redan vid måttliga doser, och dödsfall är inte ovanliga vid stora doser. Antalet sådana fall har minskat, men inte försvunnit, sedan nya preparat introducerats. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) är betydligt mindre farliga än tricykliska antidepressiva, men även om maligna arytmier är mycket ovanliga i den gruppen ses ibland allvarliga fall med medvetlöshet och kramper [4].

Även de fyra nya antidepressiva medel som beskrivs i artikeln är mindre toxiska än tricykliska antidepressiva, men venlafaxin utmärker sig genom att generella kramper inte är ovanliga och att en viss risk för allvarliga arytmier finns vid massiva doser. I jämförelsen mellan venlafaxin och SSRI-preparaten förefaller venlafaxin något mer benäget att ge allvarliga överdoseringssymtom, dock inte i samma utsträckning som tricykliska antidepressiva [13]. Tillgängligt material är ännu för litet för att säkra slutsatser ska kunna dras vad gäller toxiciteten av reboxetin och duloxetin, även om hittills framkomna data talar för en benign symtombild. Den samlade erfarenheten av mirtazapinöverdos är dock så omfattande att det får anses klart att säkerhetsprofilen är god och att risken för allvarliga symtom är mycket låg [10].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

## REFERENSER

- Persson HE, Sjöberg G. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:205-13.
- 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.
- Personne M, Sjöberg G, Persson H. Citalopram overdose – review of cases treated in Swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:237-40.
- Colbridge MG, Volans GN. Venlafaxine in overdose – experience of the National Poisons Information Service (London centre) [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:383.
- Cumpston S, Chao M, Pallasch E. Massive venlafaxine overdose resulting in arrhythmogenic death [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:659.
- Mazur JE, Doty J, Krygiel A. Fatality related to a 30-g venlafaxine overdose. *Pharmacotherapy.* 2003;23(12):1668-72.
- Partridge SJ, MacIver D, Solanki T. A depressed myocardium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:453-5.
- Pascale P, Oddo M, Pacher P, Augsburg NM, Liaudet L. Severe rhabdomyolysis following venlafaxine overdose. *Ther Drug Monit.* 2005;27(5):562-4.
- Daniels RJ. Serotonin syndrome due to venlafaxine overdose. *J Acid Emerg Med.* 1998;15:333-4.
- Waring WS, Good AM, Bateman DN. Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five year review of cases admitted to a regional toxicology unit. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(1):45-50.
- Hernández JL, Ramos F, Infante J, Rebello M, Gonzales-Macias J. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother.* 2002;36:641-3.
- Bandinelli P, Polselli G. Asymptomatic reboxetine overdose. *Int J Neuropsychopharm.* 2006;9:257.
- Whyte I, Dawson A, Buckley N. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM.* 2003;96:369-74.

# Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)



Utmanande  
saklig

**Läkartidningen**