

Suizid mit Fluvastatin bei depressiver Symptomatik

Detlef Haase¹, Sybille Fuhrmann², Markus Stuppe², Lutz Briedigkeit¹

¹HELIOS Kliniken Schwerin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin/
Fachbereich Toxikologie, D-19049 Schwerin, Germany

²HELIOS Kliniken Schwerin, Klinik für Abhängigkeitserkrankungen, D-19049 Schwerin,
Germany

Key words: Intoxikation, Fluvastatin, HPLC-DAD

Abstract

Hintergrund: Fluvastatin, einer der wirkschwächeren, aber auch mit am besten verträglichen Cholesterinsenker, gehört zur Arzneigruppe der Statine, die als Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) - einem Zwischenprodukt der menschlichen Cholesterinsynthese - eingesetzt werden. Vielfältige Nebenwirkungen reichen vom Schwindel, Schlaflosigkeit, Gelenkschmerzen bis hin zu (selten) Urtikaria, Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie und weiterhin (sehr selten) Rhabdomyolyse, Thrombozytopenie, akuter Pankreatitis, Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie, peripherer Neuropathie, Vaskulitiden, Myositis und Hepatitis. Bei weniger als 1% der Patienten sind Anstiege der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze zu beobachten.

Es wird eine Kasuistik einer Fluvastatin-Intoxikation vorgestellt, bei der die Patientin trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb.

Methode: Der chromatographische Fluvastatin-Nachweis erfolgte mittels HPLC-DAD und die Quantifizierung anhand der erhaltenen Peakflächen.

Ergebnisse: Es wurde eine potentiell hochtoxische Fluvastatin-Konzentration von ca. 2,41 mg/l gefunden.

Diskussion: Diese potentiell hochtoxische Fluvastatin-Konzentration führte über Kreislaufschocksymptomatik, Enteritis und Hepatitis zum Multiorganversagen.

Schlußfolgerung: Trotz aller intensivtherapeutisch durchführbaren Maßnahmen kann eine fulminante Fluvastatin-Intoxikation ad exitum führen.

1. Einleitung

Die von einem Voraufenthalt mit depressiver Symptomatik, Abhängigkeitssyndrom und Partnerschaftskonflikt bekannte 64-jährige Patientin kam durch den Notarzt mit dem Verdacht auf eine Medikamentenintoxikation und mit frischen Schnittverletzungen an Zeigefinger, Wange und Ohr zur stationären Aufnahme. Sie klagte über Durchfall, Erbrechen, Schwindelgefühl und gab eine massive Fluvastatin-Tabletteneinnahme zu. Bei Ankunft in der Notaufnahme waren die Kreislaufverhältnisse hypoton, der Blutdruck 77/54 mmHG und trotz Volumen- und Katecholamintherapie trat keine grundlegende Stabilisierung der Kreislaufsituation ein. Die Systematische Toxikologische Analyse (STA) im Serum der Patientin bestätigte den Verdacht auf eine Fluvastatin-Intoxikation.

Ab ungefähr 41 Stunden prä mortem waren zunehmend wässrige Durchfälle zu beobachten.

Rund 17 Stunden prä mortem zeigte die Patientin verstärkte Dyspnoe, eine Kreislaufschocksymptomatik mit massiver Enteritis und eine deutlichen Zunahme des abdominellen Umfanges mit sonographischem Nachweis eines Dünndarmileus. Die Patientin war zwar noch ansprechbar, wies aber ein deutlich verlangsamtes Reaktionsvermögen auf. Sie wurde daraufhin auf die Stroke Unit verlegt.

Ca. 8 Stunden prä mortem kam es zu einem erneuten Kreislaufzusammenbruch mit systolischen Blutdruckwerten um 40 mmHg. Katecholamin- und Volumensubstitution brachten nur einen kurzzeitigen Erfolg. Bei deutlich erhöhten Herz- und Leberwerten ergab eine Echokardiographie keinen Hinweis auf einen akuten Myocardinfarkt. Die Patientin verstarb 64 Stunden nach Noteinweisung im Kreislaufchock infolge fulminanter toxischer Enteritis und reaktiver Hepatitis durch Statinintoxikation.

2. Material und Methoden

Die toxikologische Analyse erfolgte mittels HPLC isokratisch an einer RP8-Trennsäule (mobile Phase: Acetonitril/Phosphatpuffer (37Vol%/63Vol%) pH=2,3) mit isokratischem Kreislauf nach flüssig-flüssig Extraktion des Serums mit Ethylacetat/Chloroform 1+4. Zur Identifizierung wurden die im Diodenarray-Detektor erhaltenen UV-Spektren der Wirkstoff- und Metabolitenpeaks mit der Pragst-Spektrenbibliothek [1] verglichen. Die Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte aus den jeweiligen Peakflächen.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die toxikologische Analyse im Serum mittels HPLC-DAD ergab eine eindeutige Peakidentifikation für Fluvastatin (Abb. 1) mit einer potentiell hochtoxischen Konzentration (ca. 2,41 mg/l) des Statins Fluvastatin (Abb. 2).

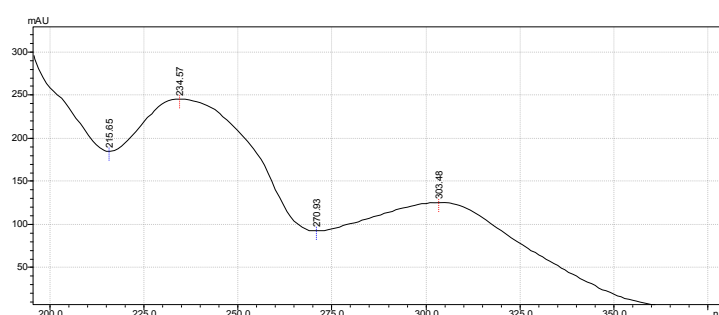


Abb. 1: Fluvastatin (UV-Spektrum, RRT 0.286).

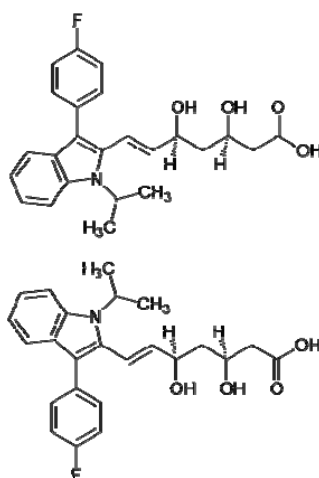


Abb. 2: Fluvastatin-Strukturformel [(3R,5S,6E)-Form (oben) und (3S,5R,6E)-Form (unten)].

Die deutlich erhöhten Herz- und Leberwerte zeigten einen abrupten Anstieg zwischen t1 (41 h prä mortem) und t2 (17 h prä mortem) für die Enzyme und Kardiomarker ASAT (1,82 / 25,70 $\mu\text{mol/s/l}$ [Ref.-bereich 0,10-0,52 $\mu\text{mol/s/l}$]), ALAT (0,34 / 8,53 $\mu\text{mol/s/l}$ [Ref.-bereich 0,10-0,56 $\mu\text{mol/s/l}$]), Myoglobin i.S. (0,23 / 0,42 mg/l [Ref.-bereich 0,007-0,064 mg/l]), GGT (0,2 / 1,26 $\mu\text{mol/s/l}$ [Ref.-bereich 0,10-0,63 $\mu\text{mol/s/l}$]).

Der Entzündungsparameter CRP (43,2 / 174,7 mg/l [Ref.-bereich < 5 mg/l]), Myoglobin i.U. (0,79 / 4,74 mg/l [Ref.-bereich < 0,021 mg/l]) sowie der Stoffwechselmetabolit Creatinin i.S. (96 / 175 $\mu\text{mol/l}$ [Ref.-bereich 35-80 $\mu\text{mol/l}$]) stiegen ebenfalls massiv an.

Die Leukozyten fielen im gleichen Zeitraum von 10,3 auf 1,0 Gpt/l [Ref.-bereich 3,8-9,8 Gpt/l].

Diese und weitere Laborparameter sind in Abb. 3 zu sehen. Die bei der Noteinweisung 64 Stunden prä mortem festgestellten Schnittverletzungen haben zu keinem gravierenden Blutverlust geführt: Hb 8,4 mmol/l [Ref.-bereich 7,4-10,5 mmol/l], Hk 0,38 l/l [Ref.-bereich 0,37-0,47 l/l].

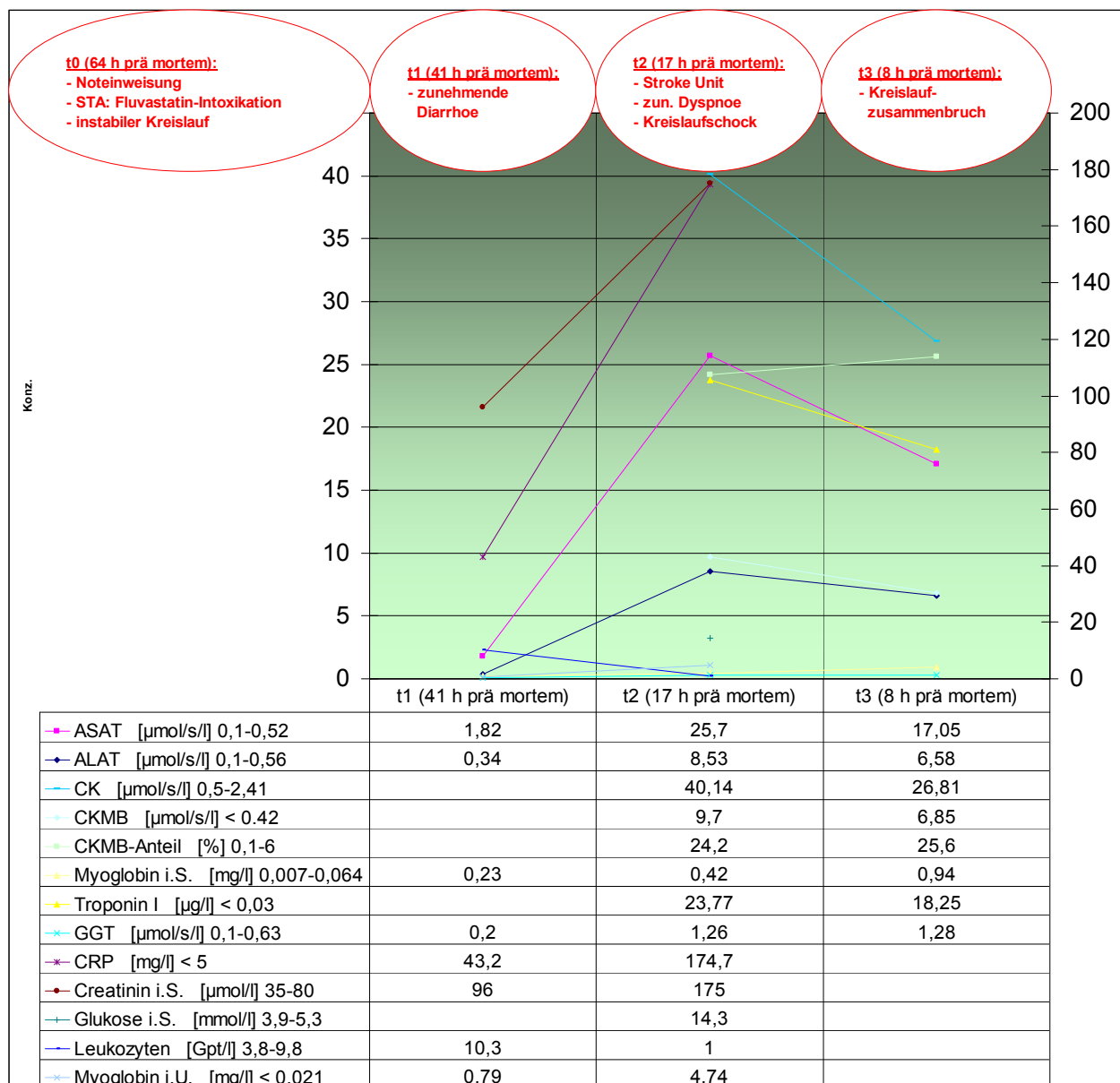


Abb. 3: Multiparametrische Darstellung des Verlaufes aus klinisch-chemischer Sicht.

Ursächlich für das letale Geschehen dürfte die Fluvastatin-Intoxikation sein. Als Nebenwirkungen bei Fluvastatin-Einnahme werden *häufig* (mehr als 1 von 100 Patienten) gastrointestinale Symptome mit Dyspepsie, neurologische Beschwerden mit Kopfschmerz/Schwindel sowie das Skelettmuskelsystem betreffende Gelenkschmerzen beschrieben. *Sehr selten* (1 oder weniger als 1 von 10.000 Patienten) ist Myositis, Rhabdomyolyse und Hepatitis zu beobachten.

Die Serumkonzentration von Fluvastatin wurde aus dem untersuchten Extrakt/HPLC-DAD zu 2,41 mg/l berechnet und liegt deutlich über den in der Literatur verfügbaren Angaben zu Serumkonzentrationen bei therapeutischer Anwendung - nach 20 bzw. 40 mg Fluvastatin oral wurden bei gesunden Männern maximale Serumkonzentrationen von 0,11 bzw. 0,37 mg/l eine Stunde nach Einnahme bestimmt; dreiwöchige tägliche Einnahme von 20 mg ergab bei jungen Probanden 0,05 (Männer) bis 0,06 (Frauen) mg/l als Peakkonzentration; bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden ca. 2-4-fach höhere Konzentrationen gemessen. [2] [3] [4] [5].

Die bei der Patientin beobachtete Beimedikation von Diazepam und Desmethyldiazepam, deren Konzentrationen jeweils im therapeutischen Bereich lagen, fällt nicht ins Gewicht.

Der pathologische Befund von Biopsieproben aus dem Antrum ventriculi und Corpus zeigte eine typische Mukosa, die in Abwesenheit neutrophiler Granulozyten keinen Anhalt für eine spezifische Entzündung oder Malignität bot, es zeigte sich lediglich eine geringgradige chronische nicht-aktive Antrum-Helicobacter-Gastritis.

4. Schlußfolgerung

Der persistierende, therapierefraktäre Kreislaufschock, die toxische Enteritis und die reaktive Hepatitis korrelieren zeitlich mit dem Anstieg der Herz- und Leberwerte, der Entzündungsparameter und der Stoffwechselmetabolite. Trotz aller intensivtherapeutisch durchgeführten Maßnahmen verstarb die Patientin 64 Stunden nach Noteinweisung wahrscheinlich infolge der Fluvastatin-Intoxikation.

Bei negativen Befunden von klinischen, labormedizinischen und bildgebenden Untersuchungsmethoden, die im positiven Fall für eine andere Genese des therapierefraktären Kreislaufversagens, der toxischen Enteritis und der reaktiven Hepatitis gesprochen hätten, ist der letale Ausgang bei einer fulminanten Intoxikation mit Fluvastatin sehr wahrscheinlich.

5. Literatur

- [1] Pragst F. UV Spectra of Toxic Compounds, Verlag Dr. Dieter Helm, 2001
- [2] Baselt R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 8th Ed. 2008
- [3] www.centerwatch.com/patient/drugs/dru648.html
- [4] Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Fachinformation
- [5] Fachinformationsverzeichnis Deutschland, 2011