

Intoxicatie met een cocktail van drie antihypertensiva

J.B. Masselink*, E.T. Sportel en H.B.B. Colen
Ziekenhuisapotheek, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

* Correspondentie: j.masselink@mst.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Masselink JB, Sportel ET, Colen HBB. Intoxicatie met een cocktail van drie antihypertensiva. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1607.

Kernpunten

- Mengintoxicaties met angiotensine-II-antagonisten worden zelden beschreven.
- Bij deze intoxicatie met antihypertensiva lijkt met name de toxische concentratie van metoprolol verantwoordelijk voor de hemodynamische instabiliteit.
- De toxische concentraties van amlodipine en valsartan waren gerelateerd aan nier- en leverfunctiestoornissen.
- De intoxicatieverschijnselen van deze drie antihypertensiva veroorzaakten een intensieve careverblijf van 15 dagen.

Inleiding

Het gebruik van een combinatie van valsartan, metoprolol en amlodipine is geen uitzondering. Indien iemand met hypertensie jonger is dan 50 jaar, wordt volgens de richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) gestart met een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist, vervolgens wordt er een bètablokker aan toegevoegd en uiteindelijk een calciumantagonist of diureticum [1]. Een mengintoxicatie met daarbij een angiotensine-II-antagonist wordt zelden beschreven in de literatuur.

Casus

Een 46-jarige man, met vaatproblematiek in de voorgeschiedenis, werd via de huisarts met een ambulance doorgestuurd naar ons ziekenhuis met een verdenking op een onderwandinfarct. Hij had pijn op de borst, was misselijk en moe. Op de afdeling hartbewaking was hij nauwelijks aanspreekbaar, hij had een grauwe gelaatskleur en een EMV-score van 3-5-3, een sinusbradycardie van 55/min ondanks toediening van dobutamine ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), een bloeddruk van 73/44 mmHg, dalend tot 50/40 mmHg ondanks toediening van noradrenaline ($1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Vanwege

ABSTRACT

Intoxication after ingestion of three different antihypertensive drugs

INTRODUCTION

The use of multiple drugs to treat hypertension is very common. Monointoxications with beta-blockers or calcium antagonists are often seen. Multiple drug intoxications with co-ingestion of angiotensin receptor blockers are a rarity.

DESCRIPTION

A 46-year-old male was admitted to our hospital with a suspected intoxication of beta-blockers and calcium channel blockers. Toxicological screening in serum showed that, in addition to toxic amounts of metoprolol and amlodipine, the patient also ingested a large amount of the angiotensin receptor blocker valsartan. The patient developed severe refractory shock, kidney and liver failure. Little is known about the treatment of an intoxication with angiotensin receptor blockers. Treatment focused on organ failure, which included the intravenous administration of inotropic medication, insulin, glucagon and calcium gluconate.

DISCUSSION

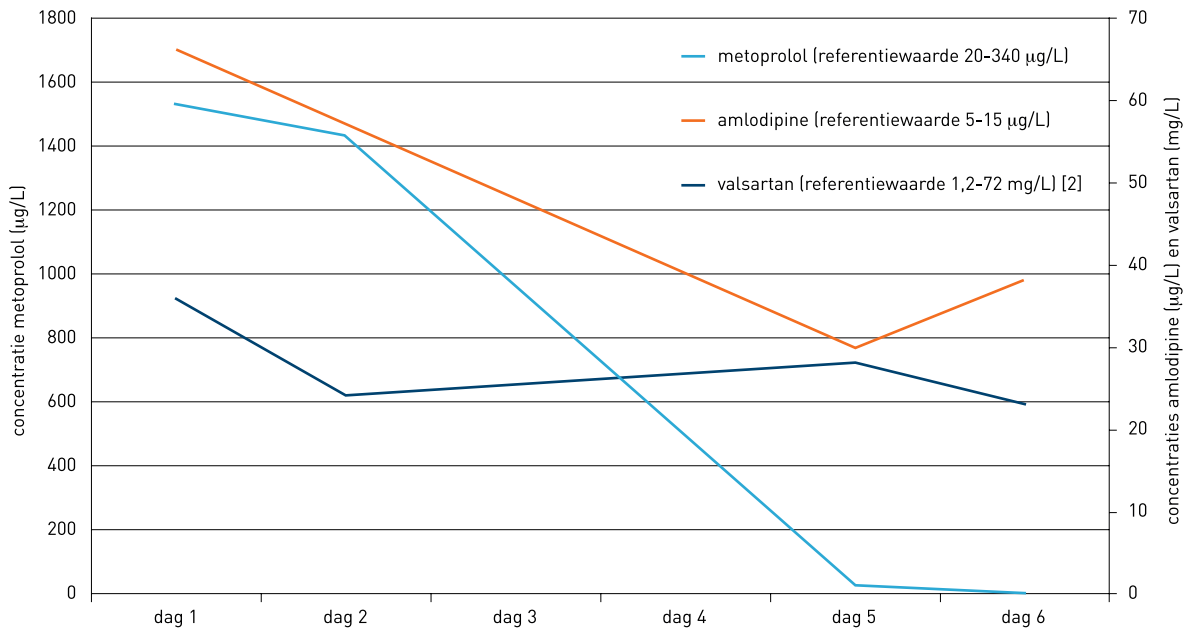
The clinical course may be explained by the patient's blood levels of the ingested drugs. At day 1 and 2, all measured concentrations were found to be in the toxic range. At this point both shock and kidney and liver failure were present. At day 5 the concentration metoprolol was in the therapeutic range, while amlodipine and valsartan were still toxic. However, the patient was declared hemodynamically stable, but organ failure was still present. It is known that amlodipine and valsartan can cause kidney failure, but liver failure without heart failure is not seen with amlodipine. This may indicate that liver failure is caused by valsartan.

CONCLUSION

A multiple drug intoxication with various antihypertensive agents can be severe. Different organs can be harmed and need support with inotropic medications and antidotes. It is possible that valsartan can cause liver failure when an overdose is ingested.

verdenking op een Addisoncrisis of een allergische reactie werd gestart met 50 mg prednisolon intraveneus en 2 mg clemastine intraveneus. Hierop braakte de patiënt en kreeg tekenen van een insult. Tevens ontstond desaturatie tot 80%, waarop de patiënt werd geïntubeerd. Er bleek sprake van een refractaire shock.

Figuur 1 Verloop concentraties in bloed



Beeldvormend onderzoek toonde geen afwijkingen die het klinisch beeld konden verklaren.

Anamnestic gezien bestond de mogelijkheid op een (auto)intoxicatie. De thuismedicatie bestond uit metoprolol met geregleerde afgifte, amlodipine, valsartan en acetylsalicylzuur. Hierop is een proefdosis van 5 mg glucagon intraveneus gegeven, waarop de hartfrequentie direct toenam. Tevens is 1 g calciumgluconaat intraveneus toegediend; dit gaf een directe stijging van de bloeddruk. Op basis hiervan werd een systematische toxicologische identificatieprocedure (STIP) ingezet; de gevonden concentraties van verschillende geneesmiddelen zijn weergegeven in figuur 1. Verscheidene spiegelbepalingen werden in de daarop volgende dagen herhaald.

Uit de resultaten kon worden opgemaakt dat er sprake was van een intoxicatie met metoprolol, amlodipine en valsartan. De spiegel van metoprolol bevond zich gedurende minstens twee dagen in het toxische gebied. Na vijf dagen was de spiegel gedaald naar therapeutische concentraties. Voor amlodipine werd op dag 1 een toxische concentratie gevonden. Op dag 5 was de concentratie gehalveerd, maar deze bevond zich nog steeds in het toxische gebied. Opvallend was dat de concentratie valsartan na vijf dagen niet significant gedaald was, terwijl de concentraties van metoprolol en amlodipine wel daalden.

De therapie bestond uit toediening van glucagon, calciumgluconaat, glucose, insuline, noradrenaline, adrenaline en dobutamine. Gezien het verslechteren van de patiënt werd 100 mL Intralipid 20% gegeven. Dit gaf echter geen verbetering. Ondanks deze behandelingsstrategie duurde

het ruim 24 uur voordat een systolische bloeddruk boven 80 mmHg werd bereikt. De patiënt ontwikkelde acute nierfunctiestoornissen (met een berekende glomerulaire filtratiesnelheid van 16 mL/min) waarvoor werd gestart met continue veno-veneuze hemofiltratie. Verder stegen de leverfunctiewaarden en werd een leverfunctiestoornis vastgesteld.

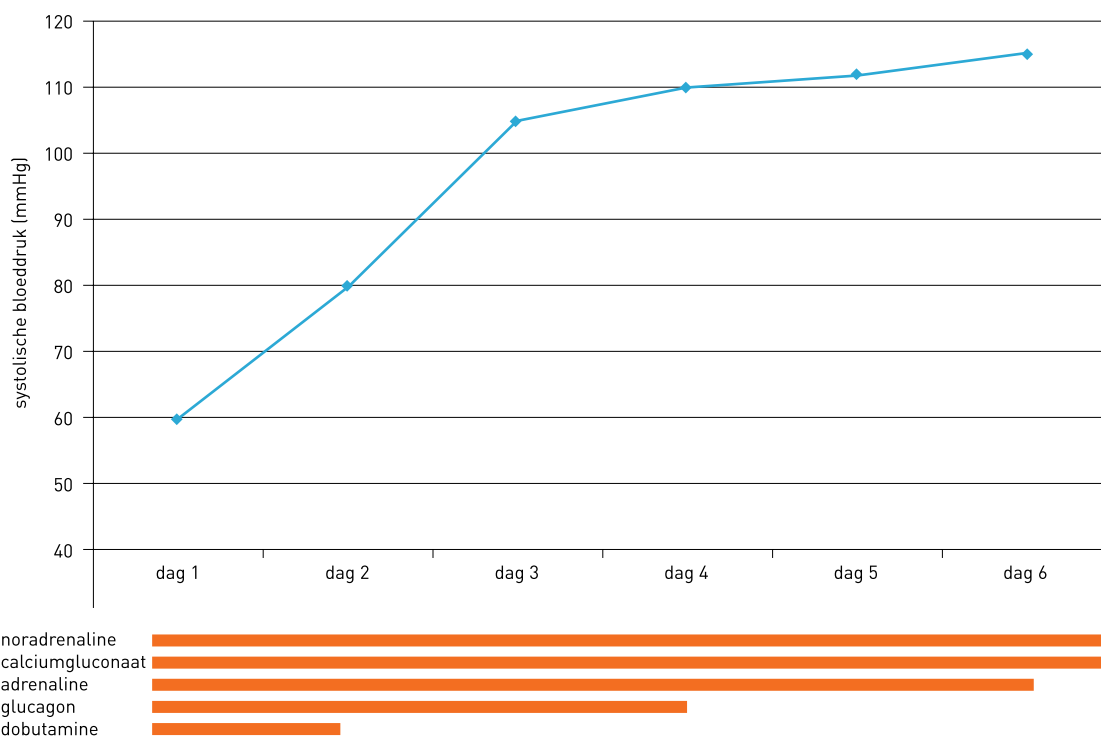
Na twee dagen is geprobeerd de glucagon te staken met als gevolg een tensiedaling, waarop de glucagon werd herstart. De patiënt had toen een tensie van 105/55 mmHg met forse ondersteuning van adrenaline en noradrenaline. Na vijf dagen was de bloeddruk 130/70 mmHg en op dag 6 was de patiënt circulatoir stabiel. Hij bleef echter wel nieren- en leverfunctiestoornissen houden waardoor hij nog steeds behoefte had aan intensive care (IC). Na vijftien dagen werd de patiënt ontslagen naar de interne afdeling.

Zoals te zien is in figuur 2 is de patiënt uiteindelijk twee dagen naar behoefte behandeld met insuline en dobutamine. De therapie met 5 mg/h glucagon werd vier dagen gecontinueerd. Zes dagen is adrenaline toegediend op geleide van de bloeddruk. De toediening van 10 g/d calciumgluconaat werd zeven dagen gecontinueerd. De patiënt werd acht dagen ondersteund met noradrenaline op geleide van de bloeddruk.

Beschouwing

Intoxicaties met bètablokkers en calciumantagonisten zijn uitgebreid in de literatuur beschreven [3]. Er is een casus beschreven waarbij een 75-jarige vrouw een onbekende hoeveelheid amlodipine en valsartan had ingenomen.

Figuur 2 Verloop bloeddruk tijdens behandeling



Hierbij ontstond ernstige hypotensie die refractair bleek te zijn na infusie met natriumchloride 0,9%, calciumgluconaat, (nor)adrenaline, fenylefrine en vasopressine. Tevens is gestart met *high-dose insulin euglycemia* (HIE) en glucagon en naloxon. Deze behandeling was succesvol in het bereiken van een verbeterde hemodynamische status van de patiënt [4].

Calciumantagonisten kunnen bradycardie, cardiogene shock en vasodilatatie geven. Dergelijke intoxicaties worden behandeld met inotropica, calcium, glucagon, insuline en glucose [5]. Intoxicaties met angiotensine-II-antagonisten worden minder frequent beschreven. In toxische hoeveelheden geven ze kans op hypotensie, duizeligheid, tachycardie, bradycardie, verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en shock. De behandeling bestaat uit vullen en symptoombestrijding. Een acute eenmalige mono-intoxicatie met valsartan heeft over het algemeen een mild beloop. Mengintoxicaties met valsartan kunnen veel ernstiger verlopen, zeker indien het middelen betreft die eveneens de bloeddruk doen afnemen [6]. Amlodipine kan als calciumantagonist tevens NO-afhankelijke vasodilatatie veroorzaken in hartbloedvaten en perifere bloedvaten. Ook zijn er vermoedens dat amlodipine het *angiotensin converting enzyme* (ACE) zelf kan remmen. In combinatie met een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist kan dit de toxiciteit vergroten [4].

Bij intoxicaties met amlodipine zijn afname van de

darmperistaltiek en paralytische ileus gemeld [7]. Dit zou ervoor kunnen zorgen dat geneesmiddelen minder worden opgenomen. Een verminderde darmwerking kan echter ook zorgen dat stoffen die via de feces worden uitgescheiden, zoals metoprolol, amlodipine en valsartan, minder worden geklaard en de concentraties niet snel afnemen. De capaciteit van het menselijk lichaam om stoffen te verwerken kent een maximum. Bij een intoxicatie zoals hier beschreven kan de farmacokinetiek dusdanig veranderen dat het lichaam hier anders op reageert [8].

De uitscheiding van valsartan vindt voornamelijk in onveranderde vorm plaats, 83% met de feces en 13% met de urine. De normale halfwaardetijd bedraagt 6 uur [7]. Gedurende de eerste dagen daalde de concentratie van valsartan slechts gering bij onze patiënt. Dit zou te maken kunnen hebben met de enterale eliminatie van valsartan. Gedurende de eerste dagen had de patiënt nauwelijks ontlasting. Aangezien 83% onveranderd met de feces wordt uitgescheiden zou dit invloed kunnen hebben op de spiegel van valsartan. Ook kan het innemen van een grote hoeveelheid tabletten bezoarvorming geven, wat eveneens de opname kan vertragen. De patiënt ontwikkelde gedurende de IC-opname nier- en leverfunctiestoornissen. Hierdoor raakten het metabolisme en de renale excretie ook uit balans. Dit heeft tevens effect op de klaring van geneesmiddelen [9].

Bij metoprololintoxicaties wordt vrijwel geen melding

gemaakt van lever- en nierfunctiestoornissen. Amlodipine geeft leverfunctiestoornissen als gevolg van ernstig hartfalen en bij overdosering met amlodipine zijn nierfunctiestoornissen gemeld. De patiënt ontwikkelde echter geen hartfalen. De leverfunctiestoornis lijkt dus te zijn veroorzaakt door de toxische concentratie valsartan. Als bijwerking worden een verminderde nierfunctie en stijging van de leverfunctiewaarden genoemd [10]. Er zijn enkele gevallen beschreven waar leverfalen in verband is gebracht met het gebruik van valsartan. Het mechanisme hierachter is echter niet duidelijk, maar het wordt vergeleken met idiosyncratische leverschade als gevolg van een overgevoeligheidsreactie [11].

De hemodynamiek van de patiënt was na vier dagen hersteld, ondanks de gelijkblijvende concentratie van valsartan. Op basis hiervan ontstond het vermoeden dat een hoge concentratie valsartan geen grote invloed heeft op de hemodynamiek. De lever- en nierfunctiestoornissen waren echter nog niet verminderd.

De concentratie van amlodipine was na zes dagen nog steeds toxisch. De halfwaardetijd van amlodipine ligt bij gezonde vrijwilligers tussen 35 en 50 uur. Bij intoxicaties kan de halfwaardetijd verlengd zijn. Dit is ook eerder beschreven door Adams e.a. [7]. De patiënt werd echter hemodynamisch stabiel verklaard terwijl de amlodipineconcentratie nog ruim boven de therapeutische waardes lag. Deze concentratie kon echter nog wel bijdragen aan de nierfunctiestoornissen die de patiënt na zes dagen nog steeds had.

De concentratie van metoprolol was in ieder geval gedurende de eerste twee dagen sterk toxisch. Op dag 5, toen de patiënt hemodynamisch stabiel was, was de concentratie van metoprolol ook gedaald naar therapeutische waardes, terwijl de spiegels van de overige middelen nog verhoogd waren. Dit is een sterke aanwijzing dat metoprolol de oorzaak was van de slechte hemodynamiek van deze patiënt. De halfwaardetijd van metoprolol bedraagt ongeveer 3,5 uur, maar kan verlengd zijn bij leverfunctiestoornissen. De duur van het bètablokkerende effect is afhankelijk van de dosis. Metoprolol kan zorgen voor directe beïnvloeding van de tubulaire natrium- en waterresorptie en kan de afgifte van renine door de nieren remmen [12]. Door het remmen van de renineafgifte kan ook metoprolol, net als mogelijk amlodipine, synergistisch werken ten aanzien van de blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). De combinatie van deze middelen zorgt dus voor een totale RAAS-onderdrukking met alle mogelijke gevolgen van dien [13].

Conclusie

In deze casus is een bijzondere intoxicatie beschreven. Het betreft een mengintoxicatie met een bètablokker, een calciumantagonist en een angiotensine-II-antagonist. Dit is zelden beschreven in de literatuur. Wat opvalt bij deze mengintoxicatie is het gecombineerde effect op het hart-

en vaatstelsel en de nier- en leverfuncties. Bij onze patiënt heeft het ontwikkelen van nier- en leverfunctiestoornissen zijn verblijf op de IC verlengd.

Op basis van spiegelbepalingen en benodigde therapie gedurende de opname is geconcludeerd dat vooral metoprolol invloed heeft gehad op de hemodynamiek. Amlodipine en valsartan kunnen een klinisch beeld geven waarbij nierfunctiestoornissen en zelflimiterende leverfunctiestoornissen op de voorgrond staan. Het innemen van grote hoeveelheden en verschillende soorten geneesmiddelen verandert de farmacokinetische eigenschappen van de stoffen, zodat in deze casus de eliminatie van de ingenomen geneesmiddelen is vertraagd.

Literatuur

- 1 Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2012 [geraadpleegd 2015 mei 13]. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement>.
- 2 Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS, et al. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 sep;62(3):272-8.
- 3 Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 okt 1;63(19):1828-35.
- 4 Smith SW, Ferguson KL, Hoffman RS, Nelson LS, Greller HA. Prolonged severe hypotension following combined amlodipine and valsartan ingestion. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 jun;46(5):470-4.
- 5 St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 nov;52(9):926-44.
- 6 Stofmonografie Valsartan [internet]. Utrecht: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [geraadpleegd 2014 jun 23]. https://vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e1s3.
- 7 Adams BD, Browne WT. Amlodipine overdose causes prolonged calcium channel blocker toxicity. *Am J Emerg Med.* 1998 sep;16(5):527-8.
- 8 Welling PG. Differences between pharmacokinetics and toxicokinetics. *Toxicol Pathol.* 1995 mrt-apr;23(2):143-7.
- 9 Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, red. *Clinical management of poisoning and drug overdose.* 3e ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- 10 Valsartan. In: *Informatorium Medicamentorum 2015.* Den Haag: Geneesmiddel Informatie Centrum van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2015. p. 1211-2.
- 11 Drug record Valsartan [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [geraadpleegd 2015 dec 2]. <http://livertox.nih.gov/Valsartan.htm>.
- 12 Metoprolol. In: *Informatorium Medicamentorum 2015.* Den Haag: Geneesmiddel Informatie Centrum van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2015. p. 1273-5.
- 13 Deinum J. Valt het doek voor dubbele RAAS-remming? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7346.