

Tödliche Diltiazemvergiftung

J. Wiese¹, E. Klug¹, V. Schneider¹, J. Tenczer² und K.-H. Beyer²

¹Institut für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin, Hittorfstrasse 18, D-1000 Berlin 33

²Landesuntersuchungsinstitut für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen Berlin, Invalidenstrasse 60, D-1000 Berlin 33

Fatal Diltiazem Intoxication

Summary. The diagnosis at postmortem examination and the results of the chemical analysis in a case of a diltiazem intoxication are presented. Two metabolites were identified as desacetyldiltiazem and N-desmethyldiltiazem.

Key words: Intoxication, diltiazem – Diltiazem intoxication

Zusammenfassung. Es werden Obduktionsbefunde und die Ergebnisse der chemischen Untersuchung bei einer Vergiftung mit Diltiazem mitgeteilt. Bei der Untersuchung konnten zwei Metabolite als Desacetyldiltiazem und N-Desmethyldiltiazem identifiziert werden.

Schlüsselwörter: Intoxikation, Diltiazem – Diltiazemintoxikation

Einleitung

Calcium-Antagonisten werden seit ca. 20 Jahren zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen eingesetzt. Inzwischen gehören Präparate aus dieser Gruppe zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Nifedipin steht zum Beispiel an vierter, Verapamil an 19. Stelle in der GKV-Verordnung. Trotz dieser großen Verbreitung liegen nur wenige Kasuistiken über Intoxikationen vor; sie betreffen vor allem Verapamil [2, 4, 5, 15].

Diltiazem gehört zu den hochspezifischen Calcium-Antagonisten mit besonderer Wirkung auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Es ist chemisch völlig verschieden von den oben genannten Verbindungen dieser Gruppe. Todesfälle nach Überdosierungen von Diltiazem sind nicht bekannt geworden. Es erscheint daher berechtigt, im folgenden über Befunde nach einer tödlich verlaufenen Intoxikation zu berichten und nähere Angaben zum Metabolismus zu machen [3, 8, 9].

Fallbeschreibung

Fall: L 13/87

Ein 61jähriger Pensionär wurde vormittags von seiner Ehefrau tot im Sessel aufgefunden. Nach ihren Angaben hatte er seit den frühen Morgenstunden Alkohol zu sich genommen, war alkoholkrank und hatte mehrere Entziehungskuren hinter sich. Außerdem sei er zuckerkrank gewesen und mehrfach am Herzen und am Magen operiert worden. Neben dem Toten wurden leere Tablettenschachteln, u. a. des Präparates „Dilzem retard“ gefunden. Dieses Medikament wurde ihm seit etwa einem Jahr zur Kardioprotektion verordnet. Gegenüber dem Arzt hatte der Verstorbene in den letzten Wochen die Absicht geäußert, sich das Leben nehmen zu wollen.

Obduktionsbefunde. Der Magen war zu $\frac{2}{3}$ operativ entfernt. Wegen einer fortgeschrittenen Herzkranzgefäßverkalkung war ein dreifacher koronarer Bypass angelegt. Das Herzgewicht betrug 590 g; vorwiegend in der Kammerscheidewand fanden sich größere Schwielenbezirke. Die inneren Organe wiesen einen aromatischen Geruch auf.

Im Restmagen und im Zwölffingerdarm befanden sich Partikel in der Art von Tablettenresten sowie Verpackungsmaterial mit der Aufschrift „Dilzem“. Die Harnblase enthielt 60 ml Urin.

Der Herzbefund legte die Vermutung einer natürlichen Todesursache nahe. Die Umstände und der übrige Obduktionsbefund machten jedoch eine chemisch-toxikologische Analyse erforderlich.

Chemische Untersuchungen

Zur chemisch-toxikologischen Untersuchung standen Mageninhalt, Harn, Blut und Leber zur Verfügung. Mageninhalt und Harn wurden nach STAS-Otto [13], Blut und Leber nach dem Ultraschall-Verfahren aufgearbeitet [10]. Die Ausbeute beim Ultraschall-Verfahren beträgt 80 bis 90%.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Diltiazem ist eine aus basischem (pH 8,9) Milieu mit Chloroform extrahierbare Verbindung, die sich sehr gut mit Dragendorff's Reagenz und Bromkresolgrün anfärbt. In dem bei uns als Screening-Laufmittel eingesetzten System Toluol-Chloroform-Diethylamin (120/60/20) beträgt der *hRF*-Wert 75 (Referenz: Doxylamin: 76; Phenazon: 58).

Gaschromatographie (GC)

Der Retentionsindex nach Kovats beträgt 2990 (Säule: 2 m, 2,5% OV1, Säulentemperatur 250°C); Gerät: Perkin Elmer F42.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Laufmittel: 95% Methanol, 5% Wasser (1000 ml Wasser + 0,5 ml Phosphorsäure) 2 ml/min; Säule: C18-SiC -X 10; Detektion bei 210 bzw. 239 nm; Retentionszeit 3 min; Gerät: Flüssig-Chromatograph Perkin Elmer Serie 2.

Gaschromatographie-Massenspektroskopie (GC-MS)

Bei der dünn-schichtchromatographischen Auftrennung der basischen Extrakte von Mageninhalt, Blut, Leber und Harn konnten auf der DC neben Diltiazem (I) zwei unbekannte Verbindungen nachgewiesen werden: Verbindung II hRF im System Toluol-Chloroform Diethylamin: 65; Verbindung III hRF im System Toluol-Chloroform Diethylamin: 54.

Die Substanzen wurden mit Dragendorff's Reagenz angefärbt und nach Alkalisieren mit Pufferlösung (Natriumcarbonat-Natriumbicarbonat pH 8,9) mit Chloroform extrahiert, die Lösung vorsichtig zur Trocknung eingedunstet und gaschromatographisch massenspektrometrisch untersucht.

Gaschromatographische Bedingungen. Einspritzblock: 285°C; Säule: Fused Silica Kapillarsäule SE 54 (12 m, 0,32 mm Durchmesser), 0,3 mm Filmdicke; Temperatur Programm: 75–300/15°C/Min; Kopplung: direkte Kopplung. Alle Massenspektren wurden mit Elektronenstoß-Ionisation-(70 eV) und Chemischer Ionisation-(Methan)-Technik aufgenommen. Quellen-Druck: a) Elektronenstoß-Ionisation (EI), 4×10^{-5} Pa; b) Chemische Ionisation (CI), 3×10^{-3} Pa; Multiplier: 1300 V; Gerät: Finnigan GC/MS 4021.

Die Strukturbestimmung erfolgte durch Vergleich mit Referenzsubstanzen, MS-Abbau, Bestimmung des Molekularions mit Hilfe der chemischen Ionisation sowie durch Herstellung der entsprechenden Acetylderivate (Umsetzung mit einem Gemisch aus Acetanhydrid/Pyridin (3:1) bei 80°C) [10, 11].

Im Falle der Verbindung III wurden die EI- bzw. CI-Massenspektren durch direkten Einlaß bei 80°C bestimmt, da die eluierte Substanz unter den gewählten GC-Bedingungen nicht chromatographierbar war.

Die Ergebnisse der massenspektroskopischen Untersuchung sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Befunde

Blutalkoholkonzentrationen: 1,17‰ (Gaschromatographie)

Harnalkoholkonzentration: 1,48‰

Mageninhalt: Bei angenommener gleicher Verteilung 120 mg Diltiazem (I), Desacetyldiltiazem: Spur

Blut: 15 mg Diltiazem/l, Desacetyldiltiazem: 12 mg/l

Leber: Diltiazem 41 mg/kg, Desacetyldiltiazem: 13 mg/kg

N-Desmethyldiltiazem: 26 mg/kg

Harn: Diltiazem 60 mg/l

Desacetyldiltiazem: 10 mg/l

N-Desmethyldiltiazem: 20 mg/l.

Die Konzentrationen der Metabolite wurden aus Fleckgrößen und der Anfärbbarkeit halbquantitativ bestimmt. Hinweise auf andere stark wirkende Medikamente hat die Analyse nicht ergeben.

Tabelle 1. Massenspektren, hRF-Werte und Kovats-Indices von Diltiazem und seinen Metaboliten

Verbindung	hRF (Kovats Index)	m/z (Intensität %)
(I) ^a Diltiazem	75 (2600)	CI: 415 (100), 355 (32), 310 (18) EI: M ⁺ 414 (0,5), 355 (0,1), 284 (0,6), 283 (0,7), 178 (2), 150 (8), 136 (5), 121 (10), 109 (3), 91 (2), 77 (4), 71 (60), 58 (100)
(II) ^b Desacetyldiltiazem	65 (2450)	CI: 373 (100), 355 (3) EI: M ⁺ 372 (<0,1), 178 (0,5), 150 (1), 136 (1), 121 (4), 109 (1), 91 (0,7), 77 (2), 71 (28), 58 (100)
(III) ^c N-Desmethyldiltiazem	54 (direkt Einlaß)	CI: 401 (100), 341 (70), 310 (20) EI: M ⁺ 400 (<0,1), 284 (0,2), 283 (0,3), 178 (1), 150 (13), 136 (1), 121 (18), 109 (2), 91 (3), 77 (7), 57 (30), 44 (100)
(III a) ^d N-Desmethyldiltiazem- Acetylderivat	(3010)	CI: 443 (100), 383 (85), 323 (18) EI: M ⁺ 442 (<0,1), 382 (3), 309 (100), 283 (23), 255 (8), 178 (5), 150 (63), 136 (25), 121 (35), 109 (7), 100 (20), 86 (28), 77 (5), 58 (8)

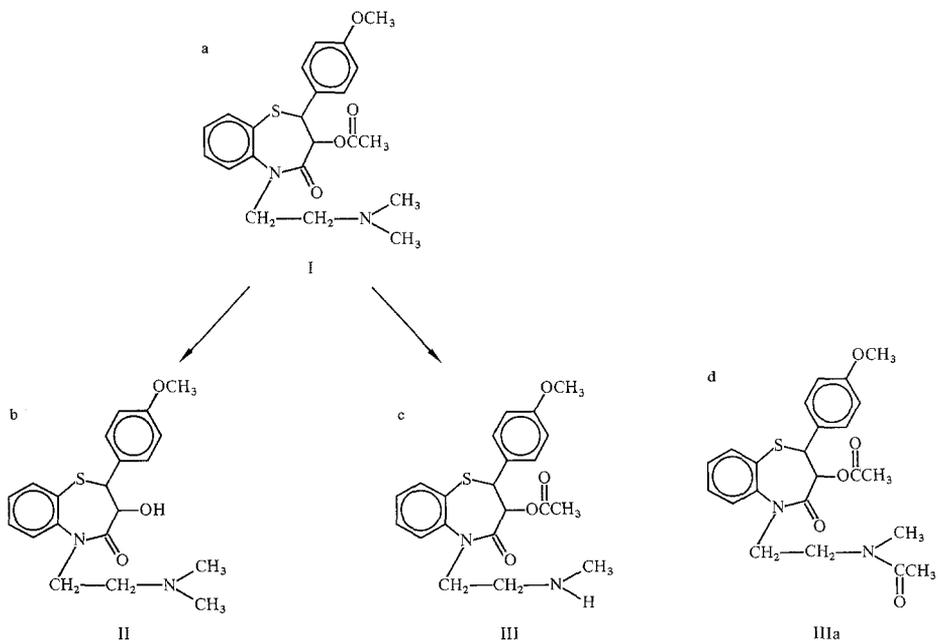


Tabelle 2

	Blut (mg/l)	Magen- inhalt (mg)	Leber (mg/kg)	Harn (mg/l)
Diltiazem	15	120	41	60
Desacetyl- <i>diltiazem</i>	12	Spur	13	10
N-Desmethyl- <i>diltiazem</i>	–	–	26	20

Diskussion

Diltiazem wird zwar verzögert, aber vollständig vorwiegend im Zwölffingerdarm resorbiert. Nach einem „Firstpass-effect“, der je nach Individuum und Leberzustand unterschiedlich ist, beträgt die Bioverfügbarkeit im Mittel 42%. Die höchste Plasmakonzentration wird nach 3–4 Std erreicht. Die Halbwertszeit liegt bei 4–5 Std [1, 8].

Geht man von den Verhältnissen beim Lebenden aus, wird nach Applikation einer Einzeldosis von 90 mg „Dilzem retard“ ein Blutspiegel von etwa 64,7 ng/ml erreicht; nach einer Langzeitbehandlung steigt der maximale Blutspiegel auf durchschnittlich 205 ng/ml an; das Verteilungsvolumen beträgt 0,77 l/kg. Die nachgewiesene unveränderte Diltiazemkonzentration des Verstorbenen im Blut weist darauf hin, daß er wenigstens das 10fache der therapeutischen Dosis zu sich genommen hat [1, 6, 7].

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen des Diltiazem bei vorschriftsmäßiger Einnahme gehören Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Diese Nebenwirkungen traten bei klinischen Studien bereits bei gesunden Personen (Plasmakonzentrationen von 34 bis 134 ng/ml) auf. Als mögliche Intoxikationserscheinungen sind Bradykardie, Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz sowie Erregungsleitungsstörungen zu erwarten [8, 16].

Im Blut wurden für den Zeitpunkt des Todes 1,17% Ethanol nachgewiesen. Nach Angaben von Reinhard (1983) konnten in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 11 Probanden keine Interaktionen zwischen Alkohol und Diltiazem (weder additiv noch potenziert) beobachtet werden. Allerdings zeigten Tierversuche, daß die zeitgleiche Verabreichung die Resorption beschleunigt und die Plasmakonzentration um etwa $\frac{1}{3}$ erhöht. Mit einem schnelleren Wirkungseintritt ist demnach zu rechnen [14].

Die im restlichen Mageninhalt nachgewiesenen 120 mg Diltiazem sowie die hohen Blut- und Leberkonzentrationen des Mittels weisen auf eine hohe Überdosierung der Substanz hin, wobei mit einem schnellen Wirkungseintritt durch die zusätzliche Alkoholisierung gerechnet werden muß. Die Befunde erscheinen unter Berücksichtigung der bei der Obduktion nachgewiesenen Schädigungen des Herzens geeignet, den Tod zu erklären.

Die Schwierigkeit bei der Deutung der Analysenbefunde liegt in Fällen dieser Art immer darin, daß man zwar etwas über die Wirkung weiß, diese An-

gaben jedoch meist von sonst gesunden Personen bzw. aus Tierversuchen stammen. Bei vorbestehenden Erkrankungen können die Verhältnisse aber ganz anders sein, vergleichbar den unterschiedlichen Wirkungen bei gleicher Dosierung im Kindes-, Erwachsenen- und Greisenalter.

Literatur

1. McAllister RG, Hamann SR, Blouin RA (1985) Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *Am J Cardiol* 55:30–40
2. Apotheker Zeitung (1987) 5ff
3. Clozel J-P, Billette J, Caille G, Theroux P, Cartier R (1984) Effects of diltiazem on atrio-ventricular conduction and arterial blood pressure: correlation with plasma drug concentration. *Can J Physiol Pharmacol* 62:1479–1486
4. Crouch DJ, Cromptons C, Rollins DE, Peat MA, Francom P (1986) Toxicological findings in a fatal overdose of Verapamil. *J Forensic Sci* 31:1505–1508
5. Fleckenstein A, Frey M, Fleckenstein-Grün G (1984) Zwanzig Jahre Calcium-Antagonisten aus physiologischer und pathophysiologischer Sicht, Rückblick und Ausblick. In: Althaus U (Hrsg) Calcium-Antagonismus. International Symposium on Calcium-Antagonism. Medizinische Universität, Frankfurt/Main, S 4–29
6. Freedmann SB (1984) Pharmakokinetik von Calcium-Antagonisten. In: Althaus U (Hrsg) Calcium-Antagonisten. International Symposium on Calcium-Antagonism. Medizinische Universität, Frankfurt/Main, S 30–49
7. Gödecke (1985) Standardinformation für Krankenhausapotheker zu den Fertigarzneimitteln Dilzem, Dilzem retard. Gödecke AG, Freiburg
8. Gödecke (1985) Wissenschaftlicher Prospekt Dilzem, Dilzem retard. Gödecke AG, Freiburg
9. Hruby K, Jäger U (1984) Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen von Kalziumantagonisten. *Notfallmed* 10:722–726
10. Klug E (1971) Ultraschallextraktion biologischer Proben. *Beitr Gerichtl Med* 28:333ff
11. Köppel C, Tenczer J (1983) *Int J Mass Spectrom Ion Phys* 48:213
12. Pfleger K, Maurer H, Weber A (1985) Mass spectra and GC-data of drugs, poisons and their metabolites. Verlag Chemie, Weinheim
13. Preuss FR (1969) Einführung in die chemische Toxikologie. In: Graf E, Preuss FR (Hrsg) *Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte*, Band I/1. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, S 1–133
14. Reinhard W (1983) Interaktion von Diltiazem und Alkohol. *Forschungsbericht Nr 4-088535*. Gödecke AG, Freiburg
15. Weller JP, Wolf M (1986) Eine tödliche Verapamil-Vergiftung. *Beitr Gerichtl Med*, S 271–275
16. Zelis RF, Kinney EL (1982) The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am J Cardiol* 49:529–532

Eingegangen am 1. Oktober 1987