



Sammelband 10 Jahre ÖAMSP

Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie



O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. Siegfried Kasper
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Dr. Anastasios Konstantinidis
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien

Vorstand der ÖAMSP

Kasper Siegfried	Präsident
Lehofer Michael	Vizepräsident
Konstantinidis Anastasios	Sekretär
Letmaier Martin	Schatzmeister
Anditsch Martina	
Erfurth Andreas	
Laslop Andrea	
Rittmannsberger Hans	
Windhager Elmar	

Arzneimittelsicherheit in der österreichischen Psychiatrie: Fallberichte und Darstellung des ÖAMSP-Programmes

Gerade die Psychopharmakologie steht oft im Mittelpunkt der öffentlichen Kritik, und es finden Worte wie „chemische Zwangsjacke“ oder „Happy Pills“ Verwendung. Leider führt diese Etikettierung oft dazu, dass die notwendigen Medikamente von den Patienten nicht zur Behandlung von seelischen Erkrankungen eingenommen werden.

Zweifelsohne waren die Psychopharmaka der ersten Generation mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden, und Ziel der modernen Psychopharmakologie war es, diese Nebenwirkungsrate zu reduzieren. Dennoch haben diese Medikamente wie auch andere in der Medizin verwandte Medikamente Nebenwirkungen, die zum Teil sehr selten auftreten und einer kritischen Abwägung bedürfen.

Um eine möglichst nebenwirkungsarme Psychopharmakotherapie für die jeweilig betroffenen Patienten zu erreichen, wurde vor zehn Jahren die Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP) gegründet. Ziel dieser Gesellschaft war es, eine qualifizierte, patientennahe Nebenwirkungserfassung zu garantieren. Gemeinsam mit Kollegen aus Deutschland und der Schweiz konnten in Österreich zahlreiche Kliniken gewonnen werden, um an diesen qualitätssichernden Maßnahmen teilzunehmen. Das bedeutet, dass im klinischen Alltag die auftretenden Nebenwirkungen, die nach unterschiedlicher Kausalitäts- und Schwerebeurteilung gruppiert und ausführlich besprochen werden, in eine gemeinsame Datenbank von über 50.000 Patienten einfließen. Obwohl Ärzte prinzipiell aufgrund von gesetzlicher Vorgaben verpflichtet sind, Nebenwirkungen zu melden, geschieht dies jedoch sehr selten, und durch die Initiative der ÖAMSP ist die Situation in Österreich zurzeit so, dass etwa zwei Drittel der in Kliniken auftretenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen durch die ÖAMSP an die Arzneimittelbehörde gemeldet werden. Da diese aufgetretenen Nebenwirkungen in den jeweiligen Kliniken patientennah besprochen und in überregionalen Fall-Konferenzen diskutiert werden, ist sichergestellt, dass im klinischen Alltag auf die jeweiligen Probleme der Patienten Bezug genommen wird.

Die vorliegende Zusammenstellung des ÖAMSP-Projektes sowie die beigelegten Fallberichte sollen einen Eindruck über die Arbeit geben und einige der in diesem Rahmen besprochenen Fallberichte praxisnah darstellen. Ergänzt werden diese Fallberichte durch Referenzen von Publikationen, die in der international renommierten Zeitschrift „The International Journal of Neuropsychopharmacology“ erschienen sind.

Wir hoffen, dass diese Serie von Fallberichten zu einer differenzierten und möglichst nebenwirkungsfreien Behandlung in der klinischen Praxis beiträgt, und würden uns freuen, anhand der beigelegten Fallberichte in Kürze auch einen Fallbericht von Ihnen zu erhalten.



Mit freundlichen Grüßen
Siegfried Kasper und Anastasios Konstantinidis

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Konstantinidis A (2014) Sammelband 10 Jahre ÖAMSP. CliniCum neuropsychy Sonderausgabe Januar 2014

Übersichtsarbeiten zur ÖAMSP

	Seite
Konstantinidis A, Letmaier M, Lehofer M, Kasper S (2013) Zehn Jahre ÖAMSP – Zehn Jahre Arzneimittelsicherheit in der österreichischen Psychiatrie.	4-7
Schreiner D, Letmaier M, Konstantinidis A, Lehofer M, Kasper S (2004) Arzneimittelsicherheit: Internationales Projekt für effektive Sicherheit.	8-11

Fallberichte der ÖAMSP

Egger C, Mayrhofer F (2010) Myokarditis unter Clozapin. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	12-13
Kogoj D, Schjerve J, Erfurth A (2012) Atemdepression unter Prothipendyl. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	14-15
Konstantinidis A, Friedrich ME, Freidl M, Kasper S (2011) Faktor Gewichtszunahme. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	16-17
Konstantinidis A, Kasper S (2013) Geschmacksveränderungen unter Psychopharmaka. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	18-19
Konstantinidis A, Kasper S (2012) Stottern induziert durch Psychopharmaka. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	20-21
Konstantinidis A, Kutzelnigg A, Kasper S (2013) Absetz-Symptome bei Venlafaxin XR. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	22-23
Konstantinidis A, Kutzelnigg A, Kasper S (2013) Alpträume unter Psychopharmaka. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	24-25
Konstantinidis A, Spindelegger C, Kasper S (2010) SJS unter Carbamazepin beim HLA-B*1502-Allel. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	26-27
Konstantinidis A, Stamenkovic M, Kasper S (2012) Krampfanfall unter Kombinationsbehandlung. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	28-29
Letmaier M, Holl AK, Painold A, Vergin H (2010) Psychotische Exazerbation unter Aripiprazol. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	30-31
Mühlbacher A, Kogler D, Konstantinidis A (2010) Körperdysmorphophobie unter Bupropion retard? ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	32-33
Painold A, Letmaier M, Koll AK, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Kapfhammer H-P (2011) Valproinsäure und polyzystisches Ovarialsyndrom. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	34-35
Papageorgiou K, Konstantinidis A, Fink M, Frey R, Kasper S (2011) Restless Legs Syndrom unter Psychopharmaka. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	36-38
Renger H, Lehofer M (2011) Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	40-41
Renger H, Lehofer M (2012) Impotenz unter SSRIs vermeiden. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	42-43
Renger H, Lehofer M (2010) Suizidgedanken unter Antidepressivabehandlung. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	44-45
Rittmannsberger H, Werl R (2010) Serotoninsyndrom unter Kombination mit Venlafaxin und Fluoxetin. ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	46-47

Publikationen der ÖAMSP im International Journal of Neuropsychopharmacology

Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, Horvath A, Engel R, Kasper S (2012) Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: Results from the AMSP International Pharmacovigilance Program. International Journal of Neuropsychopharmacology 15 (4): 449-457
Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R (2012) Hyponatremia during psychopharmacological treatment – a result of a drug surveillance program. International Journal of Neuropsychopharmacology 15 (6): 739-748
Rittmannsberger H, Werl R (2013) Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature. International Journal of Neuropsychopharmacology 16 (6): 1427-31

Zehn Jahre Arzneimittelsicherheit in der österreichischen Psychiatrie

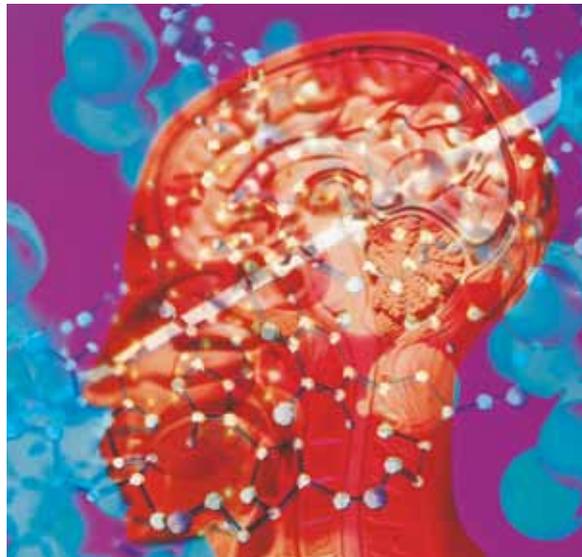
Vor zehn Jahren wurde die Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP) gegründet. Ziel der Gesellschaft ist die Durchführung einer qualifizierten, patientennahen Nebenwirkungserfassung von Ärzten, welche die jeweiligen Patienten bzw. deren Krankengeschichten kennen, zu garantieren. Durch die Arbeit der jeweiligen Kollegen der teilnehmenden Kliniken konnte im letzten Jahrzehnt die ÖAMSP zur Erhöhung des Bewusstseins für Pharmakovigilanz in der österreichischen Psychiatrie beitragen. Dadurch konnte sie einen stetigen Beitrag zur Patientensicherheit leisten.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Martin Letmaier, Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer und o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

I Therapeutische Interventionen können, obwohl sie zur Behandlung/Heilung von Symptomen und Erkrankungen eingesetzt werden, im Falle der medikamentösen Therapie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führen, welche mitunter für den Betroffenen gravierend sein können. Kongaew et al. (2008) haben die Prävalenz von Spitalsaufnahmen wegen UAW durch Verwendung von Daten aus 25 prospektiven Beobachtungsstudien untersucht. Sie berichten über eine durchschnittliche Prävalenzrate von 6,3 Prozent bei Erwachsenen und 10,7 Prozent bei älteren (65 Jahre oder älter) Patienten. UAWs können auch zu einer erhöhten Mortalität beitragen.

Lazarou et al. (1998) berichten in ihrer Analyse von 39 prospektiven amerikanischen Studien über eine Inzidenzrate von 0,32 Prozent für eine tödliche UAW. Bezugnehmend auf die Gesamtzahl aller stationären Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika für das Jahr 1994 würde dies laut Autoren bedeuten, dass 106.000 Patienten eine tödliche UAW hatten. Somit wären UAWs an der sechsten Stelle der häufigsten Todesursachen (nach Herzerkrankung, Krebs, Schlaganfall, pulmonaler Erkrankung und Unfällen). Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung einer kontinuierlichen Beobachtung der Wirksamkeit und der unerwünschten Wirkungen jeglicher Medikation. Interessanterweise liegt eine derartige Statistik für unerwünschte Wirkungen anderer Verfahren, wie z.B. Psychotherapie bzw. Soziotherapie, nicht vor.

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Pharmakovigilanz die Wissenschaft und Aktivität, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen soll (WHO, 2002; Müllner, 2008). Die ersten internationalen systematischen Bemühungen im Bereich der Pharmakovigilanz begannen 1961, nach Bekanntmachung der



Anhäufung von Geburtsanomalien bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft Thalidomid eingenommen hatten (WHO, 2002). Im Bereich der Psychiatrie wurde durch den Zusammenhang von mehreren Todesfällen, aufgrund von Agranulozytosen in Verbindung mit der Einnahme von Clozapin, die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Arzneimittelüberwachung erkennbar (Naheed und Green, 2001). Zu diesem Zweck wurde 1978 in München ein Überwachungsprogramm namens AMÜP (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) gegründet, welches sich auf die Erfassung von UAW von Psychopharmaka bei stationären psychiatrischen

Patienten konzentrierte (Hippius, 2004). Basierend auf den Erfahrungen dieses Projektes und einer weiteren Entwicklung der angewendeten Methodik wurde 1990 das Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) in München gegründet.

Das AMSP-Projekt

Ziel der AMSP, so wie auch der Tochtergesellschaften ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) und SGAMSP (Schweizerische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), ist die systematische und kontinuierliche Erfassung sämtlicher schwerer UAWs bei psychiatrischen, stationären Patienten. Zusätzlich verpflichten sich alle Teilnehmer sämtliche Todesfälle und Suizide zu melden, damit ein möglicher Zusammenhang mit der psychiatrischen Medikation überprüft werden kann. Besonderer Wert wird auch auf die Meldung von „neuen oder ungewöhnlichen Ereignissen“ (unabhängig von dem Schweregrad), die unter der Einnahme von Psychopharmaka aufgetreten sind und von denen ein Zusammenhang zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, gelegt. Diese Meldungen sind besonders bedeutsam in ihrer Funktion als „Frühwarnsystem“.

Die im Rahmen der AMSP gewonnenen Informationen können zur Identifikation von möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer UAW, mit besonderem Bezug auf Patientenmerkmale und behandlungsrelevante Faktoren, aber auch von möglichen Interaktionen, verwendet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden mittels der Abhaltung von Seminaren, Vorträgen und Konferenzen sowie Publikation der Daten an interessierte Ärzte weitergegeben.

Laut AMSP werden als schwere UAW alle unerwünschten Ereignisse bezeichnet, „die eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung nach sich ziehen, die zu bleibender Behinderung oder Invalidität führen und die lebensbedrohend oder tödlich verlaufen“ (Schreinzer et al., 2003). Obwohl für viele unerwünschte Wirkungen quantitative Merkmale definiert werden können (z.B. Hyponatriämie: ab einem Wert unter 130mmol/L als schwer definiert), hat sich die AMSP zusätzlich zum Ziel gesetzt, auch UAWs, welche mit einem deutlichen qualitativen Verlust der Lebensqualität des Patienten, im Sinne einer deutlichen subjektiven Beeinträchtigung, einhergehen (z.B. Alpträume; Tremor, der die selbstständige Nahrungsaufnahme hindert), zu erfassen (Schreinzer et al., 2003).

Die Beurteilung des Zusammenhanges eines unerwünschten Ereignisses mit der verabreichten Medikation erfolgt anhand der Kriterien, welche Hurwitz und Wade, 1969, sowie Seidl et al., 1965, vorgeschlagen haben sowie deren Ergänzung durch das Institut für AMSP (Grohmann et al., 2004). Somit kann der Zusammenhang der berichteten UAW mit einem Medikament als „möglich“, „wahrscheinlich“, „sicher“, „unwahrscheinlich“ oder „nicht beurteilbar“ eingestuft werden (siehe Tabelle 1). Zusätzlich besteht die Möglichkeit, eine beobachtete Interaktion als „möglich“ oder sicher, belegt durch Blutspiegeldaten, zu kodieren.

Implementierung im klinischen Alltag

Wie implementiert man aber ein Pharmakovigilanz-Programm im klinischen Alltag? In den meisten teilnehmenden Abteilungen, Kliniken und Instituten an der ÖAMSP hat sich die gezielte, mindestens einmal wöchentlich stattfindende Befragung aller Ärzte nach beobachteten UAWs, am besten im Rahmen der morgendlichen Besprechung, bei der der Zeitraum der vergangenen Woche abgefragt wird, bewährt. Die gemeldeten Fälle werden in einem Formular festgehalten und an die Drug-Monitore der jeweiligen Einheit zwecks Überprüfung und Dokumentation weitervermittelt. Die Dokumentation erfolgt durch einen vierseitigen standardisierten Erfassungsbogen. Als Drug-Monitore werden Ärzte, die sich mit der ausführlichen Dokumentation des Falles beschäftigen und die erste Beurteilung des Falles durchführen, bezeichnet. Diese werden vom Primar oder Leiter der jeweiligen teilnehmenden Einheit ernannt. Am besten ist, wenn ein Drug-Monitor pro teilnehmender Station eingeteilt wird. Dies ermöglicht die rasche Bearbeitung des Falles, da der Drug-Monitor in diesem Falle die Patienten persönlich kennt. In den anonymisierten Dokumentationsbögen werden neben dem genauen Verlauf und der Symptomatik der UAW die psychiatrische Grunderkrankung, aber auch komorbide Begleiterkrankungen erfasst. Die Medikation vor und während der UAW wird genauso erfasst wie auch durchgeführte medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen. Blutbefunde, aber auch weitere diagnostische

Hilfsbefunde und konsiliarärztliche Berichte werden, soweit diese zur Beurteilung des Falles notwendig sind, miterfasst.

Jeder dokumentierte Fall wird anschließend an die Landesleitung der ÖAMSP gemeldet, wo eine Überprüfung der Vollständigkeit der Meldung und deren Plausibilität erfolgt. Manchmal kommt es im Rahmen dieses Prozesses zu Rückfragen an den jeweiligen Drug-Monitor, bezüglich Unklarheiten in der Dokumentation oder der Kausa- ...

Kausalitätsbeurteilung nach AMSP

Die Kausalitätsbeurteilung (W=Wahrscheinlichkeitsgrad) ist definiert:

W=1 („möglich“): Art und/oder Zeitverlauf der UAW ungewöhnlich oder

andere Ursache für unerwünschtes Ereignis wahrscheinlicher

W=2 („wahrscheinlich“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und andere

Ursache für unerwünschtes Ereignis weniger wahrscheinlich

W=3 („sicher“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und Zusammenhang mit

dem fraglichen Medikament durch Reexposition gesichert

W=4a („unwahrscheinlich“): ungewöhnliche UAW und alternative Ursache eher wahrscheinlich

W=4b („nicht beurteilbar“): unzureichende Information für die Beurteilung

W=5 („Interaktion möglich“): pharmakokinetische Interaktion bekannt, aber im konkreten Fall nicht durch Blutspiegeldaten belegt

W=6 („Interaktion“): pharmakokinetische Interaktion durch Blutspiegeldaten dokumentiert

Quelle: aus Schreinzer et al., 2004

Liste der teilnehmenden Abteilungen, Institute, und Kliniken (Leiter) von 2003 bis heute

- Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien (o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper)
- Klinik für psychische Gesundheit, Krankenhaus St. Josef, Braunau (Prim. Dr. Gert Bürger)
- Abteilung für Psychiatrie, LKH-Universitäts-Klinikum Graz (o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer)
- Allgemeine Psychiatrische Abteilung, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz (ÄD Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer)
- Psychiatrie und Psychotherapie B, Landeskrankenhaus Hall (Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, MSc.)
- Psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital (Prim.a DDr.in Christine Butterfield-Meissl)
- Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Landesklinikum Neunkirchen (Prim. Dr. Helmut Jelem, MSc.)
- Psychiatrie 1, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz (Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmansberger)
- Psychiatrie 2, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz (Prim.a Dr.in Johanna Winkler, M.Sc.)
- 2. psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien (Prim. Dr. Peter Langer)
- 6. psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien (Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth)
- Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik Salzburg; Universitätsklinikum der Paracelsus medizinischen Privatuniversität (Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger)
- Psychiatrie Krankenhaus Schwarzach (Prim. Dr. Marc Keglevic)
- Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie, Landesklinikum Tulln (Prim. ao. Univ. Prof. Dr. Martin Aigner)
- Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Klinikum Wels-Grieskirchen (Prim. Dr. Elmar Windhager)

... litätszuweisung oder bezüglich ausständiger oder fehlender Befunde (Schreinzer et al., 2004). Gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen werden sämtliche Fälle der ÖAMSP an die österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) sowie an das pharmazeutische Unternehmen, das die Medikation vertreibt, gemeldet. Alle Fälle werden in den dreimal jährlich stattfindenden Konferenzen besprochen. In Zusammenarbeit mit der AMSP werden alle gewonnenen Daten an die AMSP-Zentrale in Hannover übermittelt, wo diese, nach einer erneuten Überprüfung, in einer Datenbank gespeichert werden. Im Rahmen von internationalen Konferenzen, welche zwei- bis dreimal jährlich in Deutschland stattfinden, werden interessante Fälle aus allen drei teilnehmenden Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz) präsentiert. Diese Konferenzen dienen auch zu einer aktiven Interaktion und einem Erfahrungsaustausch mit Kollegen aus den Nachbarländern. Die zusätzlich zweimal jährlich stattfindende Erhebung der Verschreibungsgepflogenheiten der teilnehmenden Abteilungen, Kliniken und Institute erlaubt die Berechnung der relativen Häufigkeit für die jeweiligen UAWs. Ein Nachteil der AMSP-Methode ist das Ende der Überwachung mit der Entlassung aus dem stationären Setting (Schreinzer et al., 2004). Somit können z.B. UAWs, die im

Zusammenhang mit einer während des stationären Aufenthaltes begonnenen Therapie mit Psychopharmaka stehen wie Gewichtszunahme oder die Entwicklung von Spätdyskinesien, unerkant bleiben.

Leistungen der Gesellschaft und Ausblick

Innerhalb der letzten zehn Jahre (2003–2012) sammelte die ÖAMSP 717 UAW-Meldungen, welche im Rahmen von 29 Fallkonferenzen präsentiert wurden. Im Vergleich dazu ist hervorhebenswert, dass der Arzneimittelbehörde laut Müllner (2008) im Jahr 2007 278 Krankenhausmeldungen zu UAWs, wovon 109 aus einer psychiatrischen Abteilung stammten, gemeldet wurden (Müllner, 2008). Die ÖAMSP meldete durchschnittlich 72 UAW-Fälle pro Jahr. Dieses würde in Bezug auf die oben geschilderten Daten bedeuten, dass die ÖAMSP für das Jahr 2007 26 Prozent der Gesamt-UAW-Meldungen in Österreich und 66% Prozent aller Psychiatriemeldungen durchführte und dadurch zu einer deutlichen Qualitätssteigerung beitrug. In den letzten zehn Jahren wurden Ergebnisse der AMSP (welche auch Daten der ÖAMSP inkludierten) in nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Die Abhaltung des Workshops zu „UAWs unter Psychopharmaka“ wurde drei Jahre lang, im Rahmen des Kongresses der Österreichischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie

ÖAMSP-Publikationen

- Egger C, Mayrhofer F: Myokarditis unter Clozapin; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2010; 5: 24–25
- Kogoj D, Schjerve J, Erfurth A: Atemdepression unter Prothipendyl; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2012; 4: 22–23
- Konstantinidis A, Friedrich ME, Freidl M, Kasper S: Faktor Gewichtszunahme; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2011; 1: 18–19
- Konstantinidis A, Kasper S: Geschmacksveränderungen unter Psychopharmaka; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2013; 2: 30–32
- Konstantinidis A, Kasper S: Stottern induziert durch Psychopharmaka; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2012; 5: 28–29
- Konstantinidis A, Kutzelnigg A, Kasper S: Absetz-Symptome bei Venlafaxin XR; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2013; 4: 37–38
- Konstantinidis A, Kutzelnigg A, Kasper S: Alpträume unter Psychopharmaka; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2013; 3: 24–25
- Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, Horvath A, Engel R, Kasper S: Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: Results from the AMSP International Pharmacovigilance Program; International Journal of Neuropsychopharmacology 2012; 15 (4): 449–457
- Konstantinidis A, Spindelegger C, Kasper S: SJS unter Carbamazepin beim HLA-B*1502-Allel; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2012; 1: 38–39
- Konstantinidis A, Stamenkovic M, Kasper S: Krampfanfall unter Kombinationsbehandlung; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2012; 1: 46–47
- Letmaier M, Holl AK, Painold A, Vergin H; Psychotische Exazerbation unter Aripiprazol; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2010; 3: 36–37
- Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R: Hyponatremia during psychopharmacological treatment – a result of a drug surveillance program. International Journal of Neuropsychopharmacology 2012; 15 (6): 739–748
- Mühlbacher A, Kogler D, Konstantinidis A: Körperdysmorphophobie unter Bupropion retard? ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2010; 4: 24–25
- Painold A, Letmaier M, Koll AK, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Kapfhammer H-P: Valproinsäure und polyzystisches Ovarialsyndrom; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2011; 6: 34–35
- Papageorgiou K, Konstantinidis A, Fink M, Frey R, Kasper S: Restless Legs Syndrom unter Psychopharmaka; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2011; 3: 24–25
- Renger H, Lehofer M: Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2011; 4: 32–33
- Renger H, Lehofer M: Impotenz unter SSRIs vermeiden; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2012; 6: 20–21
- Renger H, Lehofer M: Suizidgedanken unter Antidepressivabehandlung; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2010; 2: 30–31
- Rittmannsberger H, Werl R: Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature; International Journal of Neuropsychopharmacology 2013; 16 (6): 1427–31
- Rittmannsberger H, Werl R: Serotoninsyndrom unter Kombination mit Venlafaxin und Fluoxetin; ÖAMSP Serie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CliniCum neuropsychy 2010; 6: 36–37
- Schreinzer D, Letmaier M, Kasper S: Systematisierte Arzneimittelüberwachung zur Erfassung von Nebenwirkungen - Erfahrungen in Österreich; Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2003; 4: 22–24
- Schreinzer D, Letmaier M, Konstantinidis A, Lehofer M, Kasper S; Arzneimittelsicherheit: Internationales Projekt für effektive Sicherheit; CliniCum psy 2004; 2: 8–11

ÖAMSP – Liste der fördernden Mitglieder seit 2003

AESCA Pharma (2009–2011)
Astra Zeneca Österreich GmbH (seit 2003)
Boehringer Ingelheim (2008–2010)
Bristol Myers Squibb GmbH (seit 2003)
CSC Pharmaceuticals GmbH (seit 2004)
Eli Lilly GmbH (seit 2003)
Germania Pharma GmbH (seit 2003)
GlaxoSmithKline Pharma GmbH (2003–2009)
Janssen Cilag Pharma GmbH (seit 2003)
Lundbeck GmbH (seit 2004)
Novartis Pharma (2006–2012)
Pfizer GmbH (seit 2003)
Servier Austria GmbH (seit 2004)
Wyeth Whitehall Export GmbH (2003–2009)

(ÖGPB), mit Erfolg organisiert. Seit 2010 erscheinen regelmäßig in Kooperation mit CliniCum neuropsychy im Rahmen der Serie: „Arzneimittelnebenwirkungen in der Psychiatrie“ Publikationen zu UAWs von Psychopharmaka. Die bis jetzt publizierten Artikel berichteten u.a. über folgende UAW: Alpträume, Geschmacksstörungen, Gewichtszunahme, Restless-Legs, Impotenz, Krampfanfall, Atemdepression, Serotonin-Syndrom und Suizidgedanken. Im Jahr 2012 und 2013 kam es auch zu einer Reihe von wissenschaftlichen Publikationen der AMSP, zu Themen der Antipsychotikagabe bei Depressionen bzw. Hyponatriämie, und zum Restless-Legs-Syndrom in dem internationalen Top-Journal „International Journal of Neuropsychopharmacology“, wo Mitglieder der ÖAMSP die Erstautoren waren (Konstantinidis et al., 2012; Letmaier et al., 2012; Rittmannsberger et al., 2013).

Derzeit nehmen an der ÖAMSP mehrere psychiatrische Abteilungen, Kliniken und Institutionen teil (siehe Tabelle 2). Mehrere pharmazeutische Unternehmen unterstützen die Arbeit der ÖAMSP als fördernde Mitglieder (siehe Tabelle 3). Die gemeldeten UAW-Fälle werden von den beobachtenden Ärzten in den dreimal jährlich stattfindenden

den Fallkonferenzen unter Beisein von Vertretern der teilnehmenden Abteilungen, Kliniken und Institute sowie auch Vertretern der pharmazeutischen Industrie und der AGES vorgetragen und diskutiert. Dadurch wird ein interdisziplinärer Dialog (Psychiater, Vertreter der Pharmaindustrie, Vertreter des Bundes) gefördert und gleichzeitig ein wichtiger Beitrag zur Änderung der Bereitschaft, UAWs in der Psychiatrie zu melden, geleistet. Die Fallkonferenzen sind als Fortbildungsveranstaltungen von der österreichischen Ärztekammer akkreditiert. Des Weiteren erhalten Ärzte in Fachausbildung eine Bestätigung über die Präsentation der von ihnen gemeldeten und vorgestellten Fälle, welche sie für ihr Facharzt-Ausbildungszeugnis verwenden können.

Für die Zukunft ist es das Hauptziel der ÖAMSP, die bewährte Arbeit, im Bereich der Dokumentation von UAWs bei stationären psychiatrischen Patienten, mit gleichem Erfolg weiterzuführen. Der Wunsch nach Beteiligung möglichst vieler psychiatrischen Kliniken und Abteilungen an dem Projekt ist vorhanden, denn dies würde die Implementierung eines erfolgreichen Meldesystems in der gesamten stationären österreichischen Psychiatrie bedeuten. Die Abhaltung von weiteren Vorträgen und Workshops, aber auch die Publikation von weiteren Artikeln mit Daten der ÖAMSP ist geplant. |

Bei Interesse an einer Mitgliedschaft an der ÖAMSP bitten wir Sie, eine E-Mail an folgende Adresse zu richten: biol-psychiatry@meduniwien.ac.at. Mehr Informationen zu AMSP sowie sämtlichen Publikationen können unter der Internet-Adresse www.ams.de abgerufen werden.

Literatur bei den Autoren



Dr. Anastasios Konstantinidis,
o. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie,
Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien
E-Mail: anastasios.konstantinidis@meduniwien.ac.at



Dr. Martin Letmaier
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz



Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer,
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz



Arzneimittelsicherheit

Internationales Projekt für

Die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Rahmen einer medikamentösen Therapie mit Psychopharmaka gehört zu den qualitätssichernden Maßnahmen in der Psychiatrie. Das länderübergreifende Arzneimittelüberwachungsprojekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) wurde entwickelt, um die Art und Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Psychopharmaka bei stationär behandelten Patienten systematisiert zu erfassen.

**Von Dr. Daniel Schreiner, Dr. Martin Letmaier, Dr. Anastasios Konstantinidis,
Prim. Univ.-Doz. DDR. Michael Lehofer und O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper**

effektive Sicherheit

! Mögliche Nebenwirkungen sind bei jeder Verschreibung von Psychopharmaka zu bedenken. Unter Umständen können sie zu schweren Erkrankungen, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Bereits vor der Zulassung von Medikamenten wird deren Sicherheit zunächst in Tierversuchen überprüft. Dabei müssen insbesondere Genmutationen, Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung und die mögliche Induktion von Tumorstadium ausgeschlossen werden. Im Anschluss daran können im Rahmen von klinischen Prüfungen (Phasen I bis IV) weitere Daten zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit der jeweiligen Substanzen gesammelt werden.

Praxisferne Studien

Nebenwirkungsdaten, die im Rahmen von klinischen Prüfungen gewonnen werden, sind jedoch für die alltägliche Praxis wenig repräsentativ. Zum einen sorgen die Ein- und Ausschlusskriterien für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit, zum anderen ist die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in kontrollierten Studien eher gering. Insbesondere der Ausschluss von Patienten mit komorbiden psychiatrischen Störungen lässt die damit verbundene medikamentöse Versorgungspraxis (Komedikation) unberücksichtigt. Auch der Ausschluss von z.B. internistischen Be-

gleiterkrankungen verhindert die Erfassung von eventuellen relevanten Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und anderen Medikamenten. Weiters stehen die in klinischen Prüfungen geforderten Dosisrichtlinien oft im Gegensatz zur alltäglichen psychiatrischen Behandlungspraxis und können zu einem verzerrten Bild bezüglich der Nebenwirkungsprofile führen.

Die Überwachung von Medikamenten auch nach deren Zulassung ist somit von großer Bedeutung für die Qualitätssicherung der Therapie mit Psychopharmaka. Die Entwicklung von Meldesystemen zur Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen war eine Reaktion auf schwere Arzneimittelzwischenfälle. So wurden im Jahr 1961 Missbildungen an Neugeborenen beobachtet und als folgenreiche Nebenwirkung der Einnahme des Schlafmittels Thalidomid während der Schwangerschaft erkannt.

Meldewesen unsystematisiert

In Österreich wurde vom damaligen Bundesministerium für Gesundheit das Arzneimittelinformationssystem „Rote Hand“ eingerichtet. Heute fungiert das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen als bundesweite Meldestelle. Demzufolge ist jeder Arzt, der eine unerwünschte Arzneimittelwirkung beobachtet, verpflich-

tet, diese auf einem eigens dafür vorgesehenen gelben Formblatt dem Bundesministerium zu melden. Die Meldungen über aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen obliegen jedoch zumeist der Eigenverantwortlichkeit des behandelnden Arztes, die Erfassung geschieht somit unsystematisiert. Die Beurteilung einer vermeintlichen Nebenwirkung erfordert unter Umständen die Berücksichtigung von Zusatzbefunden und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, um falsche Kausalitätszuweisungen zu vermeiden. Auch werden in herkömmlichen Fall-Meldesystemen keine Statistiken über Verordnungsgepflogenhei- ...

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tabelle 2

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach den Richtlinien der AMSP.

Beispiele von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AMSP):

- **Psychiatrische UAW**
quantitative Bewusstseinsstörungen, Delire und andere qualitative Bewusstseinsstörungen, katatone und paranoid-halluzinatorische Syndrome, maniforme und depressive Zustandsbilder, Angst- und Erregungszustände
- **Neurologische UAW**
besonders schwere und ungewöhnliche, bisher unbekannte EPMS, (maligne) neuroleptische Syndrome, Krampfanfälle, ausgeprägter Tremor (d.h. im Alltag behindernd), Ataxie, Sprechstörung
- **Kardiovaskuläre UAW**
hypertensive Krisen, orthostatische Hypotension, schwere Erregungsrückbildungs- und Reizleitungsstörungen (z.B. AV-Block II), Herzinsuffizienz, Thrombosen und Embolien
- **Hämatologische UAW**
Agranulozytose und Neutropenie, Thrombozytopenie
- **Andere internistische UAW**
massive Übelkeit mit Erbrechen, Durchfälle (schwer und anhaltend), (Sub-)Ileus, ausgeprägte Leberfunktionsstörungen, massive Gewichtszunahme, Elektrolytstörungen, Harnverhalt, Atemstillstand
- **Dermatologische UAW**
ausgeprägte allergische Reaktionen (Exanthem, allergische Ödeme, Pruritus)

Richtlinien der AMSP

Tabelle 1

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach den Richtlinien der AMSP:

Als schwer werden alle unerwünschten Ereignisse bezeichnet, die ...

- ... eine stationäre Behandlung notwendig machen.
- ... die Verlängerung eines stationären Aufenthalts nach sich ziehen.
- ... zu einer Transferierung in eine andere Klinik oder Intensivstation führen.
- ... eingreifende medizinische Maßnahmen notwendig machen (z.B. Blasenpunktionsfistel bei Harnverhalt, Intubation bei Atemdepression).
- ... bleibende Behinderungen oder Invalidität mit Pflegebedürftigkeit nach sich ziehen.
- ... zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern oder tödlichem Ausgang führen (z.B. delirantes Zustandsbild, epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen).

... ten hinzugezogen, wodurch die substanzbezogene Häufigkeit von Nebenwirkungen schwer einschätzbar ist.

Im Jahr 1990 wurde an der Psychiatrischen Universitätsklinik München mit der Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) ein neuartiges Meldesystem entwickelt. Im Rahmen dieses Projekts werden mittlerweile mehrere tausend stationäre Patienten in etwa 40 psychiatrischen Kliniken in

Deutschland, der Schweiz und Österreich in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht. Ziel dieses Projekts ist eine möglichst lückenlose Erfassung von Nebenwirkungen unter den Bedingungen der täglichen Spitalsroutine.

Definition und Erfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden nach AMSP-Kriterien genau definiert. Es werden vorwiegend schwere, klinisch bedeutsame UAW erfasst. In Tabelle 1 ist eine Auflistung der als schwer eingestuften unerwünschten Ereignisse ersichtlich.

UAWs sind des Weiteren definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei Verabreichung einer Substanz in therapeutischer oder rezidivprophylaktischer Dosis auftreten. Resultate einer Überdosierung von Psychopharmaka oder Folgen der Unwirksamkeit einer verordneten Substanz (z.B. mangelnde antidepressive Wirkung mit Suizidfolge) gelten nicht als UAW. In Tabelle 2 werden einige wichtige Beispiele von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgelistet.

Die Erhebung der UAWs ist im Rahmen der AMSP im Klinikalltag integriert. Die auf einzelnen Stationen auftretenden UAWs werden routinemäßig in den abteilungsinternen Morgenbesprechungen gesammelt und dem für die Dokumentation ver-

antwortlichen Drug Monitor, z.B. einem Assistenzarzt, der mit der Erfassung von UAWs vertraut ist, mitgeteilt. Es werden nur schwere, klinisch bedeutsame und neue, bisher unbekannte UAWs erfasst. Diese sind projektintern (AMSP) in einem UAW-Katalog genau definiert. Der Drug Monitor beurteilt, ob eine UAW gemäß diesen Definitionen als schwer einzustufen ist, und dokumentiert diese in der Folge auf einem für alle beteiligten Kliniken standardisierten Erfassungsbogen. Neben dem genauen Verlauf (Art, Auftreten und Dauer bzw. Abklingen) der UAW werden die anonymisierten Patientendaten, die psychiatrische Grunderkrankung und komorbide Begleiterkrankungen erfasst sowie die medikamentösen Verordnungen vor und während des stationären Aufenthaltes, Blut- und andere Hilfsbefunde und konsiliarärztliche Befunde. Eine vorläufige Bewertung und Kausalitätsbeurteilung der UAW erfolgt zunächst klinikintern und in der Folge im Rahmen von regionalen Fallkonferenzen. Dabei wird der UAW ein Wahrscheinlichkeitsgrad bezüglich der Kausalitätszuschreibung zugeordnet (Zusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und verabreichtem Medikament, siehe Tabelle 3). Die Erfassungsbögen werden gesammelt und gemeinsam mit wesentlichen Befunden (z.B. Laborwerte,

Kausalitätsbeurteilung

Tabelle 3

Die Kausalitätsbeurteilung (W=Wahrscheinlichkeitsgrad) ist folgendermaßen definiert:

- W=1 („möglich“): Art und/oder Zeitverlauf der UAW ungewöhnlich oder andere Ursache für unerwünschtes Ereignis wahrscheinlicher
- W=2 („wahrscheinlich“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und andere Ursache für unerwünschtes Ereignis weniger wahrscheinlich
- W=3 („sicher“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und Zusammenhang mit dem fraglichen Medikament durch Reexposition gesichert
- W=4a: („unwahrscheinlich“) ungewöhnliche UAW und alternative Ursache eher wahrscheinlich
- W=4b: („nicht beurteilbar“) unzureichende Information für die Beurteilung
- W=5 („Interaktion möglich“) pharmakokinetische Interaktion bekannt, aber im konkreten Fall nicht durch Blutspiegeldaten belegt
- W=6 („Interaktion“): pharmakokinetische Interaktion durch Blutspiegeldaten dokumentiert

Konsiliarbefunde u.a.) an die Datenerfassungszentrale des AMSP in München weitergeleitet. Hier erfolgt eine neuerliche Überprüfung bezüglich Vollständigkeit und Plausibilität der übermittelten Daten. Gegebenenfalls entstehen Rückfragen bei Unklarheiten in der Dokumentation oder der Kausalitätszuweisung oder bezüglich ausständiger oder fehlender Befunde. In drei- bis viermal pro Jahr stattfindenden zentralen Fallkonferenzen werden besonders schwer wiegende oder unklare und ungewöhnliche UAWs diskutiert und abschließend bewertet. An diesen zentralen Fallkonferenzen nehmen Vertreter aller am Projekt beteiligten psychiatrischen Kliniken in Deutschland, der Schweiz und Österreich ebenso teil wie mit Arzneimittelsicherheit befasste Experten der Herstellerfirmen und der Ärztekammern. Abgeschlossene Fälle werden in die elektronische Datenbank der AMSP-Zentrale eingegeben. Als unmittelbare Konsequenz erfolgt auch die Bekanntmachung neuer UAWs im Beipacktext. Zusätzlich zur fortlaufenden Erfassung der UAWs werden an zwei Stichtagen im Jahr Verordnungsgepflogenheiten der einzelnen Kliniken einschließlich Präparat- und Dosiswahl sowie häufige Kombinationen von Psychopharmaka erhoben und für das ganze Jahr hochgerechnet. Dadurch ist es möglich, rela-

Involvierte Kliniken

Tabelle 4

Folgende Kliniken in Österreich arbeiten bei der Österreichischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP) mit:

- Allgemeine Psychiatrische Abteilung, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz
- Abteilung für Psychiatrie, Aö Bezirks KH Kufstein
- Psychiatrisches Krankenhaus Hall/Tirol
- Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
- Landesklinik für Psychiatrie, Christian-Doppler-Klinik Salzburg
- Psychiatrische Abteilung SMZ Ost, Geriatriezentrum Donauspital Wien
- Psychiatrische Abteilung, SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien
- Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital Wien
- Sozialpsychiatrische Abteilung, KH Neunkirchen
- Psychiatrische Klinik Wels

tive Häufigkeiten von UAWs zu berechnen.

Ein wesentlicher Nachteil dieses Erfassungssystems ist das Ende der Überwachung mit der Entlassung aus dem stationären Setting. Somit können später auftretende Nebenwirkungen nicht mehr erfasst werden.

Prävention und Früherkennung

Ziel des AMSP ist es, die Prävention und Früherkennung von Nebenwirkungen zu verbessern und dadurch auch die Compliance der behandelten

Patienten zu optimieren. Teure Therapiemaßnahmen zur Behandlung der UAWs und die dadurch notwendige Verlängerung von Krankenhausaufenthalten können durch dieses Arzneimittelüberwachungssystem eher verhindert werden.

Die Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie in Wien beteiligt sich seit 2001 am AMSP-Projekt. Im Jahr 2003 wurde entsprechend dem deutschen Vorbild (AMSP) und dem der Schweiz (CHAMSP) die Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP) gegründet. Seither konnten weitere psychiatrische Kliniken in Österreich zur Mitarbeit gewonnen werden. Dadurch wird die psychopharmakologische Behandlung in diesen Institutionen, vergleichbar mit Ringuntersuchungen in medizinischen Laboratorien, auf deren Qualitätsstandards hinsichtlich einer möglichst nebenwirkungsarmen Therapie laufend überprüft und damit in der Praxis evaluiert. █

Dr. Daniel Schreinzer, Dr. Martin Letmaier, Dr. Anastasios Konstantinidis,

O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie Wien

Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer

Allgemeine Psychiatrische Abteilung, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Myokarditis unter Clozapin

Clozapin ist ein atypisches Antipsychotikum aus der Gruppe der Dibenzodiazepine mit belegt guter Wirksamkeit. Die Anwendung ist allerdings auf die Behandlung von Patienten mit schweren psychotischen Störungen beschränkt, die nachweislich auf andere Mittel nicht oder nur völlig unzureichend angesprochen haben beziehungsweise deren Behandlung mit schweren, vorwiegend extrapyramidalen Nebenwirkungen verbunden war.

Von Dr. Christoph Egger und Dr. Florian Mayrhofer

■ Aufgrund des dosisunabhängigen Risikos einer Agranulozytose mit einer Häufigkeit von bis zu zwei Prozent sind sowohl in der Einstellungsphase als auch im Laufe der Behandlung mit Clozapin regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbildes erforderlich. Als weitere schwerwiegende, potenziell vital bedrohliche und möglicherweise weniger beachtete unerwünschte Begleitwirkungen sollten die Myokarditis und die Kardiomyopathie besondere Beachtung finden.

Fallbeispiel

Bei einem 25-jährigen Patienten mit paranoider Schizophrenie (F20.0) und blander kardialer Anamnese wurde, bei mangelndem Response auf verschiedene atypische und klassische Antipsychotika (bei jeweils adäquater Dosierung und adäquaten Blutplasmaspiegeln) eine Thera-

pie mit Clozapin begonnen. Nach ca. vier Wochen zeigten sich bei schwerem Krankheitsgefühl und sich rapide verschlechterndem Allgemeinzustand Belastungsdyspnoe und Sialorrhoe.

Clozapin wurde unmittelbar abgesetzt und eine internistisch-kardiologische Diagnostik durchgeführt. Bei Myokarditis-typischer Laborkonstellation (Eosinophilie im Differenzialblutbild bei sechs Prozent; Troponin-T-Anstieg auf 0,07ng/ml - Norm: bis 0,03 ng/ml; pro-BNP bis 3.866pg/ml - Norm: 0 bis 54pg/ml; CRP bis 10,06mg/dl) zeigte sich echokardiographisch eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF 42%) und eine Sinustachykardie im EKG. Der Clozapin-Spiegel war infektassoziiert bei Pneumonie deutlich erhöht (1.922ng/ml) (siehe Tabelle). Der sich verschlechternde Zustand des Patienten machte schließlich die Verlegung auf eine kardiologische Intensivstation notwendig.

Der kardiologische Zustand des Patienten besserte sich im weiteren Verlauf, die folgenden Therapieversuche mit verschiedenen Antipsychotika waren wiederum frustant, weshalb sechs Monate später nach kardiologischer Rücksprache ein neuerlicher Therapieversuch mit Clozapin gestartet wurde. Der Patient entwickelte unter Clozapin in Aufdosierung (bis 250mg) über neun Tage wiederum Dyspnoe, Abgeschlagenheit und pro-BNP-Anstieg bis 2.421pg/ml, internistisch wurde eine Kardiomyopathie diagnostiziert. Klinik und Labor besserten sich innerhalb weniger Tage nach Absetzen der Clozapin-Medikation.

Studienlage

In den hierzu publizierten Studien schwanken die Inzidenzraten zwischen 0,03 und 1,2 Prozent. Übereinstimmend zeigt sich aber in allen Studien, dass Männer signifikant häufiger erkranken als Frauen. Betroffen sind vorwiegend Männer um das dreißigste Lebensjahr. In den beschriebenen Fällen war keine kardiale Vorschädigung vorgelegen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle treten klinische Zeichen einer myokardialen Schädigung bereits während der ersten drei bis sechs Wochen nach Behandlungsbeginn auf.

Als zugrunde liegender Pathomechanismus wird unter anderem eine IgE-vermittelte allergische Typ-1-Reaktion angenommen. Dies wird durch eine periphere Eosinophilie sowie eosinophile Infiltrationen des Myokards unterstützt. Daneben werden komplexe, nicht immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen diskutiert.

Vorsicht bei unspezifischen Symptomen

Charakteristische Leitsymptome fehlen. Aufgrund potenziell letaler Verläufe sollte aber den anfangs häufig unspezifischen klinischen Zeichen besonderes Augenmerk geschenkt werden. Diese umfassen grippeähnliche Symptome mit Müdigkeit, Schwächegefühl (Leistungsknick), Abgeschlagenheit und Fieber. Weiterhinweisende Symptome sind Tachykardie, Herzstolpern, Hypotonie und akute thorakale Schmerzen oder Engegefühl. Dyspnoe und Ödeme

sollten auch an eine Kardiomyopathie denken lassen. Laborchemisch zeigen sich mehr oder weniger erhöhte Werte der Creatinkinase (CK), des Isoenzym Creatinkinase-Muscle-Brain (CK-MB), des Troponin-T (Trop-T), des pro-Brain (B-type) Natriuretic Peptide (pro-BNP) und des C-reaktiven Proteins (CRP). Des Weiteren findet sich auch eine Erhöhung der Eosinophilen.

Im EKG zeigen sich häufig Überleitungsstörungen, supraventrikuläre und/oder ventrikuläre Arrhythmien oder Erregungsrückbildungsstörungen. Echokardiographisch ist eine Vergrößerung des linken Ventrikels und eine global eingeschränkte Pumpfunktion richtungsweisend für eine Kardiomyopathie. Wird eine Myokardbiopsie durchgeführt oder post mortem autopsisch eine histologische Untersuchung durchgeführt, so finden sich einerseits eosinophile Infiltrate und Myozytolyse.

Fazit

Das Auftreten oben genannter Symptome in Verbindung mit den diagnostisch ermittelten Parametern sollte zu einer unmittelbaren Beendigung der Behandlung mit der Substanz führen. In den folgenden Wochen nach Beendigung der Therapie können passagere, intermittierende Anstiege der CK- und zum Teil auch der CK-MB-Aktivität auffallen. Die Kreislaufparameter sollten engmaschig überwacht und eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Gegebenenfalls können auch eine spezifische internistisch-pharmakologische Therapie und die kurzfristige Aufnahme an einer Intensivstation erforderlich sein. Eine Reexposition mit Clozapin sollte möglichst vermieden werden und nur unter engmaschigen internistischen Kontrollen erfolgen.

Dr. Christoph Egger

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Paracelsus Medizinische Universität, Christian Doppler Klinik, Salzburg

Dr. Florian Mayrhofer

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau

Medikation und Laborwerte bei Erstexposition

Tag	1	14	18	24	29 UAW	30	31	32
Medikation (mg)								
Flupentixol p.o.	15							
Flupentixol Depot (Acutard)	100							
Clozapin	150 → 600							
Valproat				1.000				
Diazepam	10 bis 50							
Labor								
Leukozyten					8,15	10,47		10,54
Eosinophile (1-4%)					6%			
CK (U/l) (38-174)						2.623		828
CK-MB (U/l) <24						70		26
Troponin-T (ng/ml) (<0,03)							0,07	0,03
pro-BNP (pg/ml) (0-84)							3.866	
Clozapin (ng/ml)					1.922		808	

Atemdepression unter Prothipendyl

Der folgende Bericht handelt von einer Atemdepression unter der Therapie von Prothipendyl als Einschlafhilfe für einen manisch angetriebenen Patienten.

Von Dr. Dagmar Kogoj,
Dr. Jan Schjerve und
PD Dr. Andreas Erfurth

Der Einsatz des Medikamentes Prothipendyl ist aufgrund seiner schlafanstoßenden Wirkung im psychiatrischen und somatischen Bereich weit verbreitet, sowohl als Therapie bei Patienten in akuten Erregungszuständen als auch zur Medikation von Schlafstörungen. Bekannt sind infolge der hypnotisch-sedierenden Wirkung vor allem Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Muskelhypotonie und Benommenheit, die Gefahr einer Atemverflachung scheint jedoch bei der Wahl von Prothipendyl nicht immer miteinbezogen zu werden.

Falldarstellung

Ein 62-jähriger Mann wird aufgrund eines manisch-psychotischen Syndroms im Rahmen einer vordiagnostizierten bipolar-affektiven Störung nach dem Unterbringungsgesetz an der Akut-Station aufgenommen. Er imponiert angetrieben, agitiert, im Gedankenductus deutlich beschleunigt,

ideenreich und wahnhaft interpretierend, in der Stimmungslage manisch-dysphor. Es besteht zu diesem Zeitpunkt keinerlei Krankheitseinsicht oder Krankheitsgefühl. Der Allgemeinzustand des Patienten in der Aufnahmesituation kann als leicht reduziert bezeichnet werden, das äußere Erscheinungsbild ist ungepflegt. Auffällig ist ein produktiver Husten, weswegen am ersten Aufnahmetag ein Lungenröntgen durchgeführt wird, welches jedoch keine Entzündungszeichen nachweist. Vorbekannt an somatischen Diagnosen sind eine Refluxösophagitis sowie eine COPD unbestimmten Grades, zudem ist der Patient starker Raucher (20 bis 30 Zigaretten pro Tag).

An antipsychotischer Therapie wird Aripiprazol mittels stufenweiser Aufdosierung auf insgesamt 30mg/die etabliert. Zusätzlich wird aufgrund des deutlich gesteigerten Antriebs Valproat 1.500mg/die verordnet, des-

sen Einnahme vom Patienten jedoch zunächst verweigert wird.

Der Patient leidet neben einer psychomotorischen Unruhe an einer ausgeprägten Schlafstörung im Sinne eines verminderten Schlafbedürfnisses, in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes schläft er lediglich oberflächlich, stundenweise und insgesamt wesentlich verkürzt. Aus diesem Grund wird für den nächsten Abend Prothipendyl als Einschlafhilfe verordnet, insgesamt 120mg als Einmaldosis. Da der Patient darauf gut anspricht und sich die Schlafdauer insgesamt erhöht, wird Prothipendyl 120mg abends als Dauermedikation etabliert. Am zweiten Tag der Einnahme von Prothipendyl kommt es in der Nacht zu einem Sauerstoffsättigungsabfall auf 85 Prozent, eine Verschleimung der Bronchien wird durch feuchte Rasselgeräusche auskultierbar, der Patient ist nur schwer weckbar und hustet folglich nicht ab. Es wird

ein Absaugen des Schleims in der Lunge erforderlich, der Patient erhält Sauerstoff (zwei Liter pro Minute) und wird die gesamte Nacht über monitort. Die Sauerstoffsättigung bleibt mit 90 bis 92 Prozent ausreichend stabil. Prothipendyl wird nach diesem Ereignis abgesetzt, in den darauffolgenden Nächten bleiben die O₂-Werte konstant über 95 Prozent.

Nebenwirkungsprofil

Prothipendyl ist ein schwach wirksames, trizyklisches Azaphenothiazin-Neuroleptikum mit dämpfender Wirkung auf überschießende psychische und vegetative Regulationen. Aufgrund eines sedativ-hypnotischen Effekts wirkt Prothipendyl schlafanstoßend und sedierend, zusätzlich besitzt es eine starke antihistaminerge Wirkung und verfügt über muskultrop-spasmolytische sowie antiemetische Eigenschaften. Pharmakologisch wirkt Prothipendyl vor allem als Antagonist an den D₂-D₁-Rezeptoren sowie am Serotoninrezeptor 5-HT_{2A}. Im Gegensatz zu den Benzodiazepinen besitzt es keine Affinität zu den GABA-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass der antiemetische Effekt durch D₂-Rezeptorblockade in der Area postrema des Hirnstamms zustande kommt. Extrapyramidale Symptome werden erst nach längerer Anwendung sehr hoher Dosen (ab ca. 800mg/die p.o.) beobachtet, sind jedoch insgesamt äußerst selten. Die Substanz wird gemäß mediQ (Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik, www.mediq.ch) mit einem deutlichen Risiko der QT-Verlängerung assoziiert und birgt ein mögliches Risiko zum Auslösen einer Torsade de Pointes. Für die atemdepressive Wirkung wird ein ge-

Nebenwirkungen von Prothipendyl

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Häufig	Herzklopfen und Tachykardie zu Behandlungsbeginn
	Sehr selten	Arrhythmien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenien
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Bei hoher Dosierung: extrapyramidale Erscheinungen (Dyskinesien, Zungenschlundsyndrom, Parkinsonoid), Krampfanfälle, lageabhängiger Schwindel, Parästhesien, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Photosensibilisierung
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	Selten	Gewichtszunahme bei Langzeitbehandlung
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotensiver Effekt, orthostatische Kreislaufstörungen (Blutdrucksenkung, Schwindelgefühl) zu Behandlungsbeginn
	Selten	Kreislaufkollaps
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Medikamentenzugssyndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Priapismus, Amenorrhö
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Verfolgungswahn

Sehr häufig: $\geq 1/10$, Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$, Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, Sehr selten: $< 1/10.000$

wisser anticholinerges Effekt des Prothipendyl verantwortlich gemacht. Prothipendyl wurde im Jahr 1960 patentiert, in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil fand es vor allem in den ersten Jahren seiner Zulassung Platz. Die jüngere Datenlage setzt sich vorwiegend mit dem sedierenden Effekt im Zusammenhang mit suizidalen Handlungen auseinander (PubMed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=prothipendyl, 22.06.12).

Als häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) werden in der Fachinformation Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie und orthostatische Dysregulation genannt (Fachinformation Prothipendyl, www.pharmazie.com/graphic/A/57/0-10557.pdf, 22.6.12). Eine Atemdepression wird hier nicht aufgelistet (siehe Tabelle), es ist jedoch bei Überdosierung mit einer Verflachung der Atmung zu rechnen. In der Fachinformation wird empfohlen, bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen, wie zum Beispiel einer COPD, eine geringere Dosis zu verordnen.

Zusammenfassung

Das schlafanstoßende Medikament Prothipendyl wird in Österreich und Deutschland sowohl im psychiatrischen als auch somatischen Bereich gerne und oftmals verordnet. Aufgrund seines Rezeptorbindungsprofils – Prothipendyl besitzt im Gegensatz zu den Benzodiazepinen keine Affinität zu den GABA-Rezeptoren – steht uns zur Sedierung agitierter Patienten sowie als Einschlafhilfe mit diesem Medikament eine Alternative zu den Benzodiazepinen und deren Abhängigkeitspotenzial zur Verfügung. Als Nebenwirkungen sind vor allem Benommenheit und Hypotonie bekannt. Eine Atemverflachung tritt insgesamt zwar eher selten auf, dieses Risiko ist jedoch vor allem bei Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen in das Behandlungskonzept miteinzubeziehen.

Dr. Dagmar Kogoj, Dr. Jan Schjerve, PD Dr. Andreas Erfurth
 VI. Psychiatrische Abteilung, SMZ Baumgartner Höhe – Otto Wagner Spital, Wien
 E-Mail: dagmar.kogoj@wienkav.at

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich.

Im Rahmen dieser und der nächsten Ausgaben sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen PatientInnen präsentiert werden.

Faktor Gewichtszunahme



Gewichtszunahme unter Psychopharmaka ist eine häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung, die von Ärzten sehr oft nicht wahrgenommen wird.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis,
Dr. Michaela-Elena Friedrich MSc, Dr. Marion Freidl
und o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

I Gewichtszunahme kann zu einer Reihe von internistischen Erkrankungen und somit zum Vollbild eines metabolischen Syndroms führen. Deswegen ist bei Patienten unter einer Psychopharmakotherapie die Beobachtung von Gewichtsveränderungen über die gesamte Therapiedauer notwendig. Die Aufklärung der Patienten über das Risiko einer möglichen Gewichtszunahme ist essenziell, um deren Compliance zu fördern und einen frühzeitigen Therapieabbruch zu vermeiden.

Der Fall

Eine 22-jährige Patientin wurde im Rahmen des Nachtdienstes in einem produktiv-gemischten Zustandsbild an der Ambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien vorstellig. Aufgrund der bestehenden akuten Gefährdung bei gleichzeitig vorhandener Subsidiarität und der Diagnose einer schizoaffektiven Störung, gegenwärtig manisch, musste die Patientin gegen ihren Willen auf einer Akutstation der Universitätskli-

nik für Psychiatrie und Psychotherapie untergebracht werden.

Medikamentös wurde bei der medikamenten-naiven Patientin eine Therapie mit Olanzapin in einer Dosierung von 30mg begonnen. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Verschlechterung des Zustands der Patientin mit erhöhter Agitation. Daher wurde zusätzlich zu Olanzapin (30mg/Tag), Valproat (1.000mg/Tag) verordnet, das in weiterer Folge bis 1.500mg/Tag gesteigert wurde. Vorübergehend erhielt die Patientin zusätzlich Haloperidol intravenös (bis zu 10mg/Tag) und Lorazepam (bis 12,5mg/Tag). Unter der längerfristig angesetzten Olanzapin- und Valproat-Kombinationstherapie kam es allmählich zu einer Verbesserung und Stabilisierung des psychopathologischen Zustandsbilds der Patientin. Die Unterbringung konnte aufgehoben werden, und die Patientin willigte einem freiwilligen stationären Aufenthalt in der psychiatrischen Klinik ein.

Im Rahmen der wöchentlichen Gewichtskontrollen fiel eine kontinuierliche Gewichtszunahme seit Therapiebeginn auf. Innerhalb von drei Wochen nahm die Patientin um zehn Prozent ihres Ausgangsgewichtes zu. Eine Reduktion der Olanzapin-Medikation auf 20mg/Tag wurde vorgenommen. Gleichzeitig wurde eine Therapie mit Aripiprazol 5mg/Tag begonnen, während die Valproat-Medikation in einer Dosierung von 1.500mg/Tag unverändert weiterverordnet wurde. Trotz einer leichten anfänglichen Gewichtsabnahme kam es innerhalb der nächsten drei Wochen zu einer weiteren Gewichtszunahme um vier Prozent.

Zum Zeitpunkt der Entlassung bestand eine Gewichtszunahme von 14,2 Prozent des Ausgangsgewichts (von 52,8kg auf 60,3kg). Als Entlassungsmedikation wurde bei der Diagnosestellung einer schizoaffektiven Störung, gegenwärtig manisch (ICD-10: F25.0), eine Kombinationstherapie mit Olanzapin in einer Dosis von 20mg/Tag, Valproat in einer Dosis von 1.500mg/Tag und Aripiprazol in einer Dosis von 20mg/Tag verordnet.

Diskussion

Obwohl eine Gewichtszunahme unter Psychopharmaka seit den 1950er-Jahren in der Literatur berichtet wurde, wird erst in den letzten Jahren auf diese unerwünschte Wirkung besonders geachtet. Dies hängt mit der Erkenntnis zusammen, dass eine Gewichtszunahme bedeutsame metabolische und kardiologische Risiken mit sich trägt und die Therapiecompliance der Patienten erheblich beeinflusst. Gewichtsveränderungen sind eine der häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs seitens des Patienten.

Da Psychopharmaka eine der meistverordneten Medikamentengruppen darstellen und sie in der Regel über mehrere Monate bis Jahre eingenommen werden müssen, ist eine regelmäßige Überprüfung des Gewichts der Patienten unter Psychopharmakotherapie notwendig.

Die Gewichtszunahme scheint kein gruppenspezifisches Phänomen innerhalb der Gruppen von Psychopharmaka zu sein. Vermehrt liegen Berichte über eine Gewichtszunahme unter einer Pharmakotherapie mit Antipsychotika, Phasenprophylaktika/Antiepileptika und Antidepressiva vor. In den einzelnen Psychopharmaka-Hauptgruppen gibt es jedoch erhebliche Unterschiede, da einige Substanzen der oben genannten Gruppen sogar zu einer Gewichtsreduktion führen können (z.B. Topiramate).

Obwohl mehrere Modelle zur Erklärung der Gewichtszunahme unter Psychopharmaka diskutiert werden, ist bis heute der genaue Wirkmechanismus weiterhin nicht vollständig geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit spielen pharmakodynamische Komponenten, wie z.B. die antihistaminerge Wirkung, jedoch auch substanzspezifische Wirkungen, z.B. in Bezug auf die Insulinresistenz, eine wichtige Rolle.

Eine Gewichtszu- oder -abnahme basiert physiologisch auf einem Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme über die Nahrung und Energieverbrauch über körperliche Aktivität. Psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen führen bereits aufgrund der assoziierten neuroendokrinen Abweichungen häufig zu Körpergewichtsveränderungen. Dafür scheinen hauptsächlich Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- bzw. Schilddrüsen-System verantwortlich zu sein.

Die meisten Psychopharmaka beeinflussen die Verfügbarkeit oder Metabolisierung von folgenden neuroendokrinen Hormonen: Dopamin, Histamin, Noradrenalin und Serotonin. Es ist bekannt, dass Histamin und Serotonin stark appetithemmend wirken. Deswegen könnte die Blockade der entsprechenden Rezeptoren (z.B. durch trizyklische Antidepressiva oder manche Antipsychotika) zu einer Gewichtszunahme führen. Weiters kann eine erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin bzw. Noradrenalin zu einer Appetithemmung führen und dadurch zu einer Gewichtsabnahme. Dies würde die beobachtete Appetithemmung bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und dualen Antidepressiva (z.B. Fluoxetin, Duloxetin) erklären. Man muss aber anmerken, dass bei den meisten SSRIs nach einer anfänglichen Gewichtsabnahme längerfristig (in einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten) auch eine Gewichtszunahme auftreten kann, insbesondere bei Paroxetin.

Himmerich und Kollegen haben im „Deutschen Arzblatt“ häufig eingesetzte Psychopharmaka anhand ihres Gewichtsrisikos innerhalb der ersten drei Monate einer psy-

chopharmakologischen Behandlung aufgelistet (Tabelle). Zu den Substanzen mit einem hohen Risiko gehören unter anderem Amitriptylin, Clozapin, Lithium, Mirtazapin, Olanzapin und Valproat. Ein geringes Risiko zeigen unter anderem Substanzen wie Aripiprazol, Topiramamat oder Ziprasidon.

Empfehlungen für die Praxis

Genauere Prädiktoren einer möglichen Gewichtszunahme konnte man bis heute nicht definieren. Es hat sich aber gezeigt, dass Gewichtsveränderungen innerhalb der ersten Wochen oft einen Hinweis auf den weiteren Verlauf innerhalb der nächsten vier bis fünf Wochen darstellen. Folglich sollte besonders bei Beginn einer Psychopharmakotherapie darauf geachtet werden. Zusätzlich zum Abwiegen des Patienten ist auch das Messen des Hüftumfangs, die Kontrolle von Blutdruck, Nüchternblutglukose- und Lipidwerten essenziell, um ein mögliches metabolisches Syndrom rechtzeitig zu erkennen. Die rechtzeitige Prävention einer klinisch relevanten Gewichtszunahme (ca. sieben bis zehn Prozent des Ausgangsgewichts) wäre erstrebenswert. Das Risiko für Folgeerkrankungen wie z.B. Diabetes Typ II oder ein metabolisches Syndrom könnten somit deutlich minimiert werden. Um die klinische Relevanz einer Gewichtszunahme beurteilen zu können, sollte das Gewicht des Patienten, das zuletzt vor Beginn der psychiatrischen Erkrankung längerfristig konstant war, erfasst werden. Deswegen sollte dies bei Erstgesprächen immer erfragt und dokumentiert werden.

*Dr. Anastasios Konstantinidis,
Dr. Michaela-Elena Friedrich MSc,
Dr. Marion Freidl,
o. Univ.-Prof.
Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien*

Die Gewichtszunahme unter Psychopharmaka ist in den meisten Fällen nicht dosisabhängig, deswegen kann eine Dosisdeduktion der verantwortlichen Medikation zu keiner Gewichtsreduktion führen. Bei einer klinisch relevanten Gewichtszunahme sind das Absetzen des verantwortlichen Medikaments und dessen Ersatz mit einer Substanz, die ein geringeres Risiko für eine Gewichtszunahme vorweist, indiziert.

Im Konsensuspapier der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie für die medikamentöse Therapie der bipolaren Störung (2008) wurden Gewichtskontrollen monatlich und dann vierteljährlich sowie Kontrollen der Nüchternblutglukose und Lipide am Anfang, nach zwölf Wochen und danach einmal jährlich empfohlen. Ähnliche Empfehlungen gab die American Diabetes Association zur Überwachung der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. Es scheint daher sinnvoll, bei allen Patienten unter einer Therapie mit Psychopharmaka mindestens einmal monatlich in den ersten vier bis sechs Monaten der Therapie das Gewicht zu kontrollieren und danach in einem viertel- bis halbjährigem Abstand.

Zusammenfassung

In unserem Fall wurde eine Gewichtszunahme dargestellt, die auf einer Kombinationsbehandlung von Psychopharmaka beruhte. Besonders das größere Gewichtszunahmerisiko unter der Kombinationsbehandlung von Valproat und Olanzapin scheint eine Rolle gespielt zu haben. Der Fall demonstriert auch, dass eine Reduktion der Dosierung nicht zu einer erwünschten Gewichtsreduktion führen muss. Da eine Gewichtszunahme einerseits das Vollbild eines metabolischen Syndroms und andererseits eine Non-Compliance und einen Therapieabbruch seitens des Patienten bewirken kann, ist die Kontrolle des Gewichtsverlaufs in engen zeitlichen Abständen ab Beginn einer psychopharmakologischen Behandlung indiziert. **I**

Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Gewichtszunahme innerhalb der ersten drei Monate

	hoch	mäßig	gering/keine
Antidepressiva	Amitriptylin Doxepin Maprotilin Mirtazapin Trimipramin	Clomipramin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Trazodon	Bupropion Citalopram Duloxetin Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Moclobemid Sertralin Tranlycypromin Venlafaxin
Phasenprophylaktika Antiepileptika	Lithium Valproat	Carbamazepin Pregabalin	Gabapentin Lamotrigin Oxcarbazepin Topiramamat
Antipsychotika	Clozapin Olanzapin	Asenapin Flupentixol Quetiapin Risperidon Zuclopenthixol	Aripiprazol Amisulprid Paliperidon Sertindol Ziprasidon

Quelle: Adaptiert und ergänzt nach Himmerich et al., Deutsches Arzblatt 2005



Geschmacksveränderungen unter Psychopharmaka

Eine Reihe von Medikamenten, unter anderem auch Psychopharmaka, können zu Geschmacksveränderungen führen. Dies kann die Reduktion, den Verlust oder die Veränderung des Geschmackssinnes betreffen. Im Folgenden wird ein Fall dargestellt, wo eine Geschmacksveränderung auf die Einnahme von Psychopharmaka zurückgeführt wird.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis und
o. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper

I Eine 56-jährige Patientin wurde aufgrund einer akuten Verschlechterung ihrer psychiatrischen Erkrankung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien stationär aufgenommen. Die Patientin litt an einer rezidivierenden depressiven Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode, und an einer somatoformen Schmerzstörung. Zusätzlich litt die Patientin an einer Reihe von somatischen Erkrankungen, unter anderem arterielle Hypertonie, Osteoporose, Steatosis hepatis und Presbyakusis. Vor der stationären Aufnahme war sie auf eine Kombinationsbehandlung mit Duloxetin 60mg/Tag und Pregabalin 450mg/Tag seit über einen Monat, ohne Verbesserung der Psychopathologie, eingestellt. Zusätzlich erhielt sie aufgrund ihrer somatischen Erkrankungen seit längerer Zeit folgende Medikation: Estradiolvalerat, Magnesium, Nebivolol, Olmesartanmedoxomil, Panto-

prazol und Vitamin D3. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes und wegen des mangelnden Therapieerfolges wurde bei der Patientin die Duloxetin-Medikation abgesetzt. Anschließend wurde die Patientin auf Bupropion retard in einer Dosierung von 150mg/Tag eingestellt.

Eine Woche nach Beginn der neuen antidepressiven Therapie klagte die Patientin über eine Veränderung ihres Geschmackssinnes. Sie klagte über einen ständig persistierenden metallischen Geschmack. Zusätzlich beklagte sie sich über Mundtrockenheit und allgemeine diffuse Magenschmerzen. Die Patientin versuchte mit mangelndem Erfolg, den unangenehmen Mundgeschmack mittels Trinken von Säften oder Süßigkeiten zu bekämpfen. Wegen dieses verändernden Essverhaltens, kam es bei der Patientin zu einer kurzfristigen Zunahme von 2kg innerhalb von einer Woche.

Nach Absetzung der Bupropion-retard-Medikation kam es rasch zu einer Linderung der Symptomatik. Eine Remission der Geschmacksveränderungen erfolgte zwei Tage nach Absetzung der Medikation. Die Patientin konnte anschließend erfolgreich mit Milnacipran behandelt werden. Eine Entlassung der Patientin in einem gebesserten Zustand erfolgte drei Wochen nach Umstellung der Therapie.

Geschmacksveränderungen

Obwohl mehrere Einzelberichte zu aufgetretenen Geschmacksveränderungen unter Pharmakotherapie existieren, fehlt es an kontrollierten randomisierten doppelblinden Studien, welche der übliche Standard in der medizinischen Forschung sind. Geschmacksveränderungen („Dysgeusien“) werden in qualitative und quantitative unterteilt. Qualitative Geschmacksstörungen sind die „Parageusie“, eine veränderte Wahrneh-

mung von Geschmacksreizen, und die „Phantogeusie“, wo der Patient Geschmackseindrücke ohne Reiz empfindet. Zu den quantitativen Geschmacksveränderungen gehören die „Hypogeusie“, eine verminderte Geschmackswahrnehmung, die „Ageusie“, der vollständige Verlust des Geschmackssinnes, und die „Hypergeusie“, die gesteigerte Geschmackswahrnehmung. Meistens kommen qualitative Geschmacksstörungen vor, welche Veränderungen der Geschmackswahrnehmung von süß, sauer, bitter, salzig und umami (eine Mischung aus allen vorher erwähnten Geschmacksqualitäten) betreffen. Patienten klagen oft auch über kalkigen, metallischen oder fettigen Geschmack.

Geschmacksveränderungen können zu Veränderungen des Appetits und des Essverhaltens führen. Dies kann eine Lebensqualitätsminderung für den Patienten bedeuten, die manchmal mit einer Stimmungsverschlechterung begleitet ist, und kann zu mangelnder Compliance mit dem empfohlenen pharmakologischen Behandlungsplan führen. Dies könnte besonders bei psychiatrischen Erkrankungen, wie Depression und Schizophrenie, zu einer Erhöhung des Risikos einer Reexazerbation oder zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung führen. Es wird angenommen, wie Doty et al. in einem aktuellen Review zum Thema schreiben, dass Geschmacksveränderungen unter Medikamenten häufiger bei älteren Patienten (über 65 Jahre) vorkommen. Dafür kann zusätzlich zu den physiologischen Geschmacksveränderungen, die im Alter eintreten können, die hohe Rate an Polypharmazie bei den älteren Patienten die Ursache sein.

Shinkai et al. (2006) haben das Vorkommen von oralen unerwünschten

Wirkungen unter medikamentöser Behandlung, bei einer Gruppe von älteren Patienten (n=1.163) untersucht. 33 Prozent der untersuchten Patienten berichteten über eine Geschmacksveränderung, während 57 Prozent der Teilnehmer über Mundtrockenheit klagten. In einer anderen Patientengruppe (n=4.163), vom selben Team untersucht, berichteten elf Prozent der Patienten über Geschmacksveränderungen und 56 Prozent über Mundtrockenheit.

In einer aktuellen japanischen Studie (Sakaguchi et al., 2013) haben Wissenschaftler bei Patienten, die über Geschmacksveränderungen klagten, nach der Ursache geforscht. Das Patientenkollektiv bestand aus 1.059 Personen, 412 Männer und 647 Frauen. Die Gruppe wies ein mittleres Alter von 60 Jahren auf. Die Kollegen fanden heraus, dass die häufigsten Ursachen für die berichteten Geschmacksstörungen eine der folgenden gewesen ist:

- idiopathische Geschmacksveränderung (18,2 Prozent; 192 Fälle),
- psychogene Faktoren (17,6 Prozent; 186 Fälle) oder
- medikamentös induziert (16,9 Prozent; 179 Fälle).

Ein genaues Erfassen der Inzidenz und Prävalenz von medikamenten-assoziierten Geschmacksveränderungen ist sehr schwierig. Doty et al. (2008) berichteten in ihrem ausführlichen Review zum Thema über eine Reihe von Faktoren, die für diese Erschwernis verantwortlich sind, unter anderem:

- keine Vereinheitlichung in der Form der publizierten Berichte zur Thematik,
- oft fehlende quantitative Messung der berichteten Geschmacksveränderung,
- Fehlen von wichtigen Daten zur besseren Abschätzung der Kausalität,

z.B. Alter, Gewicht, Informationen zu Ernährung und Ernährungsgewohnheiten, Komorbidität, komplette medikamentöse Behandlung,

- fehlendes Unterscheiden zwischen medikamentöser Effekte und möglichen Interaktionseffekten oder physiologischen Prozessen.

Psychopharmaka

Psychopharmaka können auch zu Geschmacksveränderungen führen, und man findet Berichte zu sämtlichen Medikationsgruppen (siehe Tabelle). Unter den Antidepressiva werden besonders den trizyklischen Antidepressiva Geschmacksveränderungen attestiert. Obwohl der genaue Mechanismus weiterhin unbekannt ist, werden direkte Veränderungen an den Geschmacksrezeptoren durch Blockade von den dort befindlichen Na- und Ca-Kanälen als Ursache angenommen. Weiters dürften die starken anticholinergischen Eigenschaften dieser Substanzgruppe, die unter anderem auch zu starker Mundtrockenheit führen kann, eine Rolle spielen. Bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wurde über Verlust des Geschmackssinnes (Ageusie) bzw. Veränderungen dessen (Parageusie) für Citalopram und Fluoxetin berichtet. Unter Anwendung von Bupropion, ein hauptsächlich Noradrenalin- und Dopamin- Wiederaufnahmehemmer, kann es auch oft zu Störungen des Geschmackssinnes kommen, hauptsächlich durch die medikamentös induzierte verstärkte Mundtrockenheit verursacht.

Die Gruppe der Stimmungsstabilisierer kann auch zu Geschmacksveränderungen führen. Zum Beispiel, Lithium kann zu Geschmacksverlust führen, während Carbamazepin oder Oxcarbamazepin zu Geschmacksveränderungen (wie z.B. eine Süß-Dysgeusie) führen kann. Obwohl der genaue Pathomechanismus nicht klar ist, könnte eine medikamentös induzierte Hyponatriämie dafür verantwortlich sein.

Benzodiazepine wie Flurazepam oder Alprazolam können zu einer Dysgeusie führen. Bei den klassischen Neuroleptika existieren in der Literatur mehrere Berichte zu Geschmacksveränderungen unter Haloperidol. Bei den atypischen Neuroleptika gibt es Berichte zu Dysgeusie unter Olanzapin bzw. Risperidon. Weiters existieren Berichte über ...



Dr. Anastasios Konstantinidis, o. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Wien
E-Mail: anastasios.konstantinidis@meduniwien.ac.at

Psychotropische Medikamente, die zu einer Geschmacksveränderung führen können

Stoffklasse	Substanzen
Antidepressiva	Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin
Antipsychotika	Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Risperidon, Trifluoperazin
Stimmungsstabilisierer	Carbamazepin, Topiramamat, Lithium
Benzodiazepine	Alprazolam, Flurazepam
Hypnotika	Eszopiclon, Zolpidem
Stimulanzien	Amphetamin, Dexamphetamin, Methylphenidat

Quelle: adaptiert nach Doty et al., 2008

Stottern induziert durch Psychopharmaka

Ein 57-jähriger Patient wird im Rahmen des Nachtdienstes in einem substuporösen Zustand, bei Vorliegen einer schweren depressiven Episode, an die Akutambulanz überwiesen. Der Patient wird unvermittelt stationär in eine der Akutstationen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie aufgenommen.

Der Patient wird in dem Arztbericht als wortkarg beschrieben. Er sei „scheu und sozial zurückgezogen“. Wortfindungsstörungen kommen vor, aber zum Zeitpunkt der Aufnahme wird ein normaler Fluss der Sprache attestiert. Der Patient wird auf eine Kombinationsbehandlung mit Olanzapin, Amitriptylin und Lorazepam eingestellt. Die Olanzapin-Medikation wird für 14 Tage bis zu einer Höchstdosierung von 15mg pro Tag appliziert. Die Lorazepam-Medikation wird bereits nach zwei Tagen, ohne Vorkommen von unerwünschten Wirkungen, abgesetzt. Die Amitriptylin-Medikation wird stufenweise bis auf 150mg erhöht. Nach sieben Tagen seit Beginn der stationären Therapie des Patienten, entwickelt er ein Stottern. Da der Patient früher sehr wortkarg gewesen sei, wird anfänglich vermutet, dass das Stottern bereits vorhanden gewesen sei, was aber der Patient verneinte. Anamnestisch ist ein Reitunfall mit oberer Plexusläsion vor fünf Jahren bekannt. Er klagt über großen Leidensdruck aufgrund des aufgetretenen Stotterns, da seine Kommunikation eingeschränkt sei. Die Ärzteschaft ordnet die Durchführung einer bildgebenden organischen Abklärung an.

Die kraniale Computertomographie zeigt eine reguläre Weite der inneren und äußeren Liquorräume und eine reguläre Grau/Weiß-Differenzierung. Nativ-computerto-

Bei neu aufgetretenen Sprachstörungen und blander Anamnese des Patienten soll immer auch an eine Beteiligung der verordneten Psychopharmaka und im Besonderen der von Antidepressiva und Neuroleptika gedacht werden.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis und
o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

mographisch findet sich kein Nachweis einer Raumforderung und kein Hinweis einer intrakraniellen Blutung oder eines rezenten ischämischen Geschehens. Die basalen Zisternen sind frei.

Eine anschließend durchgeführte Reduktion der Amitriptylin-Medikation führt zu einer leichten Besse-

rung, aber noch zu keiner vollständigen Remission des Stotterns. Daraufhin wurde eine Begutachtung des Patienten durch einen Logopäden vereinbart. Der Logopäde empfahl, aufgrund der blanden Stottern-Anamnese des Patienten, eine weitere organische Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT).

Eine Perfusions-MRT des Gehirns und der hirnversorgenden Arterien wird durchgeführt. Bis auf vereinzelte kleinfleckige Signalalterationen im Großhirnmarklager, ist diese aber unauffällig. Es findet sich kein Hinweis auf eine rezente Ischämie und kein Hinweis auf eine relevante Stenose der hirnversorgenden Arterien. Die Untersuchung zeigt lediglich geringe Zeichen einer Bolusverteilungsstörung, ohne Hinweis auf eine kritische Minderperfusion.

Da bereits die Reduktion der Amitriptylin-Medikation, von 150mg auf 100mg, zu einer leichten Besserung der Symptomatik führte, wird Amitriptylin für drei Tage pausiert. Diese medikamentöse Pause erbringt aber keine weitere Verbesserung. Daraufhin erneutes Ansetzen der Amitriptylin-Medikation bei anschließendem Ansetzen von Escitalopram, da die depressive Symptomatik weiterhin prominent ist. Zusätzlich wird der Patient, wegen Ein- und Durchschlafstörungen, niedrigdosiert auf Quetiapin (50mg) eingestellt. Nach dieser Umstellung tritt eine weitere Verschlechterung

mit immer prominenterem Stottern auf. Die Kollegen verordnen eine erneute Medikationspause, diesmal aber für vier Tage. Es kommt zu einer stetigen Verbesserung und völliger Remission des Stotterns. Der Patient wird anschließend, wegen seiner depressiven Symptomatik, auf Mirtazapin eingestellt. Das Stottern trat nicht wieder auf, und der Patient konnte ohne jegliche Sprachprobleme in einem gebesserten Zustand entlassen werden.

Stottern: die biologischen Mechanismen

Stottern ist eine durch Verspannungen der Sprechmuskulatur und/oder schnelle Wiederholungen von Lauten, Silben oder Wörtern entstehende Unterbrechung des Redeflusses. Eine genaue Erklärung des Symptoms, das gleichzeitig eine Störung ist, ist bis heute nicht möglich. Insgesamt geht man von einer multifaktoriellen Verursachung aus. Es bestehen mehrere Hinweise, auch aus Studien in Zwillingskohorten, dass eine genetische Beteiligung vorhanden sei. Eine aktuelle Studie von Kang und Kollegen zeigte, dass bei Stotterern eine Mutation der GlcNAc-1-phosphotransferase und dadurch eine Veränderung der lysosomalen Funktion bei der Pathogenese des Stotterns eine wichtige Rolle spielen soll.

Neurophysiologisch zeigten bereits durchgeführte moderne Bildgebungstechniken (Imaging Techniques), dass Stotterer Veränderungen in der weißen Substanz der linken Hirnhemisphäre aufweisen. Früher ist man von einer entwicklungsgeschichtlichen Ursache des Stotterns ausgegangen. Die neuesten Ergebnisse aber, aus genetischen und neurophysiologischen Studien, machen diese Theorien heutzutage obsolet.

Stottern induziert durch Psychopharmaka

Vom Stand der heutigen Wissenschaft wird von einer Dopamin-Hyperaktivität im Gehirn der Stotterer ausgegangen. Dies erklärt auch die positiven therapeutischen Ergebnisse bei der Anwendung von Risperidon oder Olanzapin. Einige Autoren sprechen auch über einen noradrenergen Mechanismus. Bis heute ist kein Medikament für die Behandlung des Stotterns zugelassen.

Stottern kann aber auch durch die Anwendung von Psychopharmaka induziert werden. Obwohl dies selten auftritt, existieren darüber bereits mehrere Berichte in der Literatur. Eine Übersichtsarbeit von Brady fand 16 Berichte über 22 Patienten zu dem Thema. Bei allen Fällen remitierte das Stottern nach Absetzen des verdächtigten Präparates. Unter den antidepressiven Substanzen wurde Stottern bei der Anwendung von trizyklischen Substanzen (unter anderem Desipramin) und bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Fluoxetin, Sertralin) berichtet. Weiters existieren Berichte über induziertes Stottern durch Phasenprophylaktika, wie Lithium und Gabapentin. Auch Antipsychotika der älteren (besonders Phenothiazine, wie Chlorpromazin oder Fluphenazin) und der neueren Generation (u.a. Clozapin, Olanzapin, Risperidon) wurden in der Induktion von Stottern bei Patienten verdächtig.

In unserem Fall kann von einem Zusammenhang des Stotterns mit der Applikation der Psychopharmaka ausgegangen werden. |

*Dr. Anastasios Konstantinidis,
o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien
E-Mail: anastasios.konstantinidis@meduniwien.ac.at*

Absetzsymptome unter Venlafaxin XR

Absetzsymptome wurden in der Literatur bei fast allen Antidepressiva beschrieben. Im Folgenden wird der Fall eines Patienten, der nach Absetzen einer kontinuierlichen Therapie mit Venlafaxin XR (eXtended Release) massiven Schwindel erlebte, dargestellt. Dr. Anastasios Konstantinidis, Ass.-Prof. Dr. Alexandra Kutzelnigg und o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Ein 53-jähriger Patient wird wegen einer schweren depressiven Episode bei bekannter rezidivierender depressiver Störung stationär an der Klinischen Abteilung für Biologische Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielt der Patient bereits seit einiger Zeit eine antidepressive Kombinationstherapie mit Venlafaxin XR, in einer Tagesdosis von 225mg, und Mirtazapin, in einer Tagesdosis von 60mg. Zusätzlich war der Patient, aufgrund einer generalisierten Angststörung, auf Pregabalin 300mg/die eingestellt. Als weitere Medikamente erhielt er Esomeprazol 40mg/die und Clonazepam 1,25mg/die. Im Rahmen der stationären Aufnahme wurde, aufgrund von weiterhin vorhandenen depressiven Symptomen, eine Erhöhung der Venlafaxin-XR-Dosierung auf 300mg/die vorgenommen. Da der Patient erhöhte Blutdruckwerte nach dieser Dosiserhöhung entwickelte (152/106mmHg; trotz einer begleitenden Therapie mit Bisoprolol 2,5mg/die) sowie wegen der weiterhin bestehenden depressiven Symptomatik wurde bei ihm schließlich eine Therapieumstellung auf Agomelatin vorgenommen.

Die Venlafaxin-Medikation wurde nach einer siebentägigen Einnahme, in einer Dosierung von 300mg/die, rasch reduziert. Der Patient erhielt für zwei Tage Venlafaxin XR 150mg/die und für weitere drei Tage Venlafaxin XR 75mg/die. Während dieser Reduktionsphase klagte der Patient über starken Schwindel, den er sehr bildlich wie folgt beschrieb: „Schwindel wie auf einem Boot bei Windstärke 10“. Der Schwindel führte zu einer deutlichen Reduktion der allgemeinen Lebensqualität des Patienten und hinderte ihn in seiner Beweglichkeit. Es kam, aufgrund der berichteten Vertigo-Symptomatik, auf der Station einmalig zu einem Sturz ohne weitere Folgen.

Zusätzlich klagte der Patient nach der Reduktion bzw. dem vollständigen Absetzen von Venlafaxin über eine deutliche Zunahme der inneren Anspannung und Aggression. Diese Symptome, obwohl sie auch vorher in reduzierter Form vorhanden waren, waren von einer anderen Qualität und Intensität, als dem Patienten bisher bekannt. Unter einer fast täglichen Anpassung der Clonazepam-Medikation nahm die Anspannung und Aggression ab. Der Schwindel verbesserte sich im weiteren stationären Therapieverlauf sehr langsam. Die Sistierung der Vertigo-Symptomatik konnte erst drei Wochen nach Absetzen der Venlafaxin-Medikation erreicht werden. Der Patient konnte im weiteren Verlauf mit einer antidepressiven Kombinationsbehandlung in einem deutlich gebesserten Zustand entlassen werden. Obwohl Schwindel auch unter Agomelatin, Mirtazapin, Pregabalin, Clonazepam und Bisoprolol möglich ist, scheint als Ursache der oben be-

schriebenen Symptomatik ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem Absetzen der Venlafaxin-XR-Medikation zu bestehen.

Absetzsymptome unter Venlafaxin & anderen AD

Absetzsymptome können oft auch als eine Verschlechterung der Depression oder als unerwünschte Wirkungen einer neu begonnenen Behandlung mit einem zweiten Antidepressivum missinterpretiert werden. Haddad et al., 2001, berichten in ihrer Übersichtsarbeit, dass Absetzsymptome bis zu 13 Wochen nach Absetzen der Therapie mit einem Antidepressivum weiter bestehen können. Erste Berichte über Absetzsymptome unter Antidepressiva lagen bereits laut Haddad et al., 2001, vor 50 Jahren für Imipramin vor. Später folgten weitere Berichte über andere tri- und tetrazyklische Antidepressiva (u.a. Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin) sowie für Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer). Heutzutage liegen für fast alle am Markt zur Verfügung stehenden Antidepressiva Berichte über Absetzsymptome vor.

Obwohl Venlafaxin, ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), in Dosierungen ab 150mg eine Wirksamkeit auf Serotonin- und Noradrenalin-Rezeptoren zeigt, ist die Substanz in Dosierungen unter 150mg in ihrer Wirksamkeit den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ähnlich. Die Halbwertszeit von Venlafaxin beträgt fünf bis sieben Stunden. Der aktive Metabolit von Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin, ist auch antidepressiv wirksam

und hat eine Halbwertszeit von zehn Stunden. Absetzphänomene wurden mehrmals im Zusammenhang mit einem abrupten Absetzen oder einer rasch durchgeführten Dosisreduktion oder beim Vergessen des Einnehmens von Venlafaxin berichtet (Campagne, 2005). Die Symptomatik könnte, laut Campagne, 2005, sogar bei einer Verzögerung der Einnahme der Medikation um acht bis zwölf Stunden vorkommen. Bei den Absetzsymptomen von Venlafaxin kann es sich um körperliche oder psychische Symptome oder um beides handeln. Unter den körperlichen Symptomen wurden unter anderem folgende berichtet: Kopfschmerzen, Übelkeit, Schweißausbrüche, Blutdruckerhöhung, Parästhesie und Schwindel. Psychische Symptome ...



••• wie Dysphorie, optische und akustische Halluzinationen, merkwürdige und bizarre Träume, verminderte Konzentration, Agitation und Depressivität können ebenso vorkommen. Manche Patienten klagen beim Absetzen von Venlafaxin über das Gefühl von elektrischen Sensationen im Kopf (Sabljic et al., 2011). Diese berichteten Absetzsymptome sind ähnlich denen, die bei einem Absetzen von anderen Antidepressiva beschrieben wurden. Die meisten der weiteren Kasuistiken konzentrieren sich aber auf Absetzsymptome von SSRI.

Auch unter Duloxetin kann es zu einer Absetzsymptomatik kommen. Perahia et al. (2005) analysierten die Daten von sechs kurzdauernden (acht Wochen) plazebokontrollierten doppelblinden Duloxetin-Studien. Sie fanden Absetzsymptome bei 44,3 Prozent der Patienten unter Duloxetin, während die Prävalenz bei Patienten mit einer Plazebobehandlung bei 22,9 Prozent lag. Die am häufigsten berichteten Absetzsymptome nach Einnahme von Duloxetin waren folgende: Schwindel (12,4%), Übelkeit (5,9%), Kopfschmerzen (5,3%), Parästhesie (2,9%), Erbrechen (2,4%), Irritation (2,4%) und Albträume (2,0%). Berichte über Absetzsymptome unter Milnacipran existieren nicht, wobei dies auch an der eingeschränkten Markteinführung des Präparates liegen kann.

Taylor et al. (2005) untersuchten 22.422 Telefonanrufe über einen Zeitraum von 7,5 Jahren bei einer englischen Medikations-Helpline bezüglich Meldungen von Absetzsymptomen von Antidepressiva. Von den insgesamt 1.753 (7,8%) Anrufen, bei denen Patienten über Absetz-Symptome einer antidepressiven Behandlung klagten, betrafen 690 (39,36%) die Einnahme von Paroxetin und 252 (14,38%) die Einnahme von Venlafaxin. Besonders interessant ist, dass die Anzahl der Anrufe betreffend Paroxetin, nach einer englischen Fernsehdokumentation zum Thema, deutlich zunahm. Deswegen vermuteten die Autoren, dass Absetzsymptome durchaus häufig vorkommen, wobei diese aber offenbar oft nicht berichtet werden.

Es gibt in der Literatur auch einige doppelblinde plazebokontrollierte Studien zu Absetzsymptomen nach Einnahme von SSRI. Rosenbaum et al. (1998) untersuchten den Effekt einer einwöchigen Plazeboeinnahme bei depressiven Patienten, die für einen längeren Zeitraum (ca. elf Monate) auf eine Therapie mit Fluoxetin, Sertralin oder Paroxetin eingestellt waren. Unter Sertralin und Paroxetin wurde über mehr Absetzsymptome, gemessen mit der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) Checklist, als unter einer Therapie mit Fluoxetin berichtet. In einer ähnlichen Studie von Michelson et al. (2000), wurden Absetzsymptome während einer fünftägigen Plazeboeinnahme bei depressiven Patienten, die lange Zeit (ca. elf bis 15 Monate) auf eine Therapie mit Fluoxetin, Sertralin oder Paroxetin eingestellt waren, untersucht. Die Nichteinnahme von Paroxetin, aber nicht die von Sertralin oder Fluoxetin, führte zu Absetzsymptomen. Absetzsymptome unter Paroxetin wurden bereits nach der zweiten Plazeboeinnahme erhoben. Dieses Ergebnis scheint aber eher auf den Zusammenhang der Absetzsymptome mit der Halbwertszeit der einzelnen getesteten Substanzen hinzuweisen. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Zajecka et al., 1998, unterstützt. Daraus ergeben sich vermehrte Berichte über Schwindel bei Patienten, die nach einer kontinuierlichen Fluoxetin-Behandlung für vier bis sechs Wochen mit Plazebo behandelt wurden. Trotzdem liegen die meisten Berichte über Absetzsymptome unter SSRI für

Paroxetin vor. Dies wurde auch für die Studie von Bogetto et al. (2002) berichtet. In dieser Studie wurden Absetzsymptome bei einer Gruppe von 97 dysthymen Patienten, welche für acht Wochen erfolgreich mit Fluoxetin oder Paroxetin behandelt worden waren, untersucht. Absetzsymptome wurden von 27 Prozent der Patienten berichtet, wobei 85 Prozent dieser von Absetzphänomenen Betroffenen mit Paroxetin behandelt wurden.

Insgesamt konnte bis heute kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Absetzsymptome und der Dosis oder Dauer der Einnahme des betroffenen Antidepressivums gefunden werden. Einige Studien zeigen, dass die Absetzsymptome häufiger bei einem abrupten Absetzen, als bei einer langsamen Reduktion der antidepressiven Medikation auftreten (Renoir, 2013). Die Inzidenz, der Schweregrad und der Zeitpunkt des Erscheinens von Absetzsymptomen könnten somit mit der individuellen Plasmaelimination des jeweiligen Medikamentes zusammenhängen. Somit müssten Absetzsymptome bei Antidepressiva mit kürzerer Halbwertszeit häufiger vorkommen. Dies ist aber nicht immer der Fall, wie der Vergleich der Prävalenz von Absetzsymptomen unter Paroxetin und Fluvoxamin zeigt. Unter Paroxetin kommen Absetzsymptome deutlich häufiger vor, obwohl die Halbwertszeit beider Medikamente ähnlich ist (Price et al., 1996). Wahrscheinlich spielen auch Veränderungen im Spiegel der einzelnen Neurotransmitter und der entsprechenden Rezeptoren eine Rolle.

Somit wird für das erhöhte Vorkommen von Absetzsymptomen unter Paroxetin die Affinität für cholinerge Rezeptoren verantwortlich gemacht. Die Bindungsaffinität von Paroxetin für cholinerge Rezeptoren ist ähnlich der von trizyklischen Antidepressiva. Somit wären die Absetzsymptome durch ein cholinerges Rebound-Phänomen zu erklären (Renoir, 2013). Zusätzlich kann die Senkung der Serotonin- oder Noradrenalin-Spiegel eine Rolle spielen. Hier wäre zu vermerken, dass Paroxetin, im Vergleich zu den anderen SSRI, ein hohes Bindungspotenzial für den noradrenergen Transporter hat (Renoir, 2013). In den letzten Jahren wird auch über die Möglichkeit, dass Absetzsymptome eine genetische Ursache haben, wie z.B. für den C(-1019)G-Polymorphismus des 5-HT1A Rezeptors, diskutiert. Murata et al., 2010, berichteten in ihrer aktuellen Studie, dass Patienten mit dem -1019C-Allel häufiger Absetzsymptome unter Paroxetin erlebt hatten, im Vergleich zu Patienten, die homozygot für das -1019G-Allel waren. Weitere Untersuchungen sind, um die Pathophysiologie der Absetzsymptome besser verstehen zu können, notwendig.

Empfehlungen für die Praxis

Absetzphänomene nach Beenden einer antidepressiven Therapie sind häufig und können für den betroffenen Patienten gravierend sein. Besonders unter Paroxetin und Venlafaxin scheint ein erhöhtes Risiko für diese Symptomatik zu bestehen. Dies konnte teilweise auch in doppelblinden plazebokontrollierten Studien belegt werden. Deswegen sollte man beim Absetzen einer kontinuierlichen antidepressiven Therapie zuerst eine (schrittweise und langsame) Reduktion der Dosierung des betroffenen Antidepressivums durchführen. Dies könnte zu einer Risikoreduktion des Vorkommens von Absetzsymptomen führen. Besonders wichtig ist auch die Aufklärung des Patienten über Absetzphänomene, da die Absetzsymptome auch kognitive Beeinträchtigung inkludieren, welche z.B. mit dem Lenken eines Fahrzeuges nicht vereinbar sind. |

Literatur bei den
Autoren



**Dr. Anastasios
Konstantinidis,
Ass-Prof.**

**Dr. Alexandra
Kutzelnigg,
o. Univ.-Prof.
Dr. h.c. mult. Dr.
Siegfried Kasper
Klinische Abtei-
lung für Biologi-
sche Psychiatrie,
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Wien**

**E-Mail: anastasios.
konstantinidis@
meduniwien.ac.at**

Alpträume unter Psychopharmaka



Alpträume sind, wann immer sie vorkommen, für die Lebensqualität des Betroffenen sehr belastend. Dies trifft besonders zu, wenn diese wiederholt in kurzem Zeitabstand auftreten. Obwohl oft psychiatrische Erkrankungen oder psychischer Stress für das Auftreten von Alpträumen verantwortlich sind, stellen Medikamente und besonders Psychopharmaka ebenfalls eine mögliche Ursache dafür dar. Im Folgenden wird überblicksartig ein Fall dargestellt, bei dem das Vorkommen von Alpträumen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Einnahme von Psychopharmaka zurückzuführen ist.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Alexandra Kutzelnigg und o. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper

■ Eine 22-jährige Patientin wird erstmalig, wegen Aggravierung einer mittelgradigen depressiven Episode, stationär an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, aufgenommen. Eine bereits vorbestehende Medikation mit Escitalopram 20mg, Mirtazapin 30mg und Quetiapin 200mg brachte nicht den erwünschten Erfolg. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wird bei der Patientin die Quetiapin-Medikation auf 400mg/Tag erhöht, wobei die Patientin zunächst tagsüber 100mg der Immediate-Release-(IR)Form und nachts 300mg der Extended-Release-(ER)Form erhält. Gleichzeitig wird wegen Impulsdurchbrüchen eine Behandlung mit Topiramamat begonnen. Unter dieser medikamentösen Kombinationstherapie klagt die Patientin über quälende, jede Nacht auftretende Alpträume, die sich in Hinblick auf ihre Inhalte wiederholen. Zu den Traumgehalten befragt, berichtet die Patientin, dass sie (oder nahe Verwandte von ihr) im Traum in einer Kiste entführt bzw. dass Menschenhandel mit ihr getrieben werde, des Weiteren sei sie im Traum auch zu sexuellen Handlungen als Prostituierte gezwungen worden. Das behandelnde Ärzteteam versuchte, die Quetiapin-Medikation, welche als auslösend für die lebhaften Alpträume angesehen wurde, bei gleichbleibender Dosierung umzuschichten. Zusätzlich wurde die Mirtazapin-Medikation auf 60mg/Tag

erhöht. Dies brachte kaum eine Besserung der Symptomatik. Nachdem die Mirtazapin-Medikation erneut auf 30mg/Tag reduziert wurde, kam es zu einer Remission der Symptomatik. Als antidepressive Augmentationsstherapie wurde gleichzeitig eine Therapie mit Bupropion retard begonnen. Nach Absetzen der Mirtazapin-Medikation, eine Woche nach Beginn und anschließender Steigerung der Bupropion-retard-Medikation, kam es bei gleichbleibender Quetiapin-Tagesdosierung zu einem erneuten Vorkommen der Symptomatik für drei Nächte. Daraufhin reduzierte das Ärzteteam die Quetiapin-Tagesdosierung von 400mg auf 200mg täglich.

Die Alpträume traten nicht erneut auf, und die Patientin konnte eine Woche später in einem gebesserten Zustand unter folgender Therapie entlassen werden: Escitalopram 20mg; Bupropion retard 300mg; Quetiapin IR 100mg; Quetiapin XR 100mg und Topiramamat 150mg. Ein Absetzen der Quetiapin-Medikation wurde im weiteren Verlauf ambulant empfohlen.

Etymologie, Epidemiologie

Alpträume sind seit der Antike bekannt. Die Griechen haben Alpträume mit Pan, dem Satyr und Hirtengott in Verbindung gebracht. Der Halbgott, der eine Bocksgestalt hatte, erschreckte die Schlafenden, hauptsächlich Frauen, mit seinem Aussehen und seinen Beischlafwünschen. Somit kam es bereits zu diesem Zeit-

punkt zu einer engen Verbindung von sexuellen Inhalten und Alpträumen. Im deutschen Kulturkreis und seiner Mythologie wurden die Alpträume auf die Alben zurückgeführt (Albtraum). Die Alben, darunter die Nachtmahr, wurden als kleinstellige unterirdisch lebende Geister, welche mit den Elfen verwandt waren, beschrieben. Der Begriff Albdruk, stammt von der Nachtmahr, die auf der Brust der schlafenden Person hockt und ihr dadurch das Atmen erschwert, ab. Von Nachtmahr abgeleitet wird auch der englische Ausdruck für Alpträume: „nightmare“. Obwohl das Vorkommen eines Alpträums als normal erscheint, stellt das gehäufte Auftreten eine psychiatrische Erkrankung dar. Alpträume gehen meistens mit einer erlebten Bedrohung der Person, des Selbstkonzeptes oder der Identität des Träumenden einher. Am häufigsten finden sich Inhalte wie Verfolgung, Tod der eigenen Person oder Tod einer anderen Person, Vorkommen von furchterregenden Personen oder Monster, und die Traumhalte sind von Aggressivität, Sexualität und erlebtem erhöhtem Unglück gekennzeichnet. Ungefähr drei bis fünf Prozent der Erwachsenen leiden, laut aktuellen Studien, an wiederholten Alpträumen. Diese kommen häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Bei Kindern im Alter zwischen sechs und zehn Jahren treten diese am häufigsten auf. Die Alptrahmhäufigkeit nimmt bei beiden Geschlechtern ab dem 50 Lebensjahr ab.

Diagnostik

Alpträume sind als eigenständige Parasomnie anerkannt und werden im Internationalen Klassifikationssystem ICD-10 angeführt. Folgende Kriterien müssen laut ICD-10 für eine Diagnosestellung erfüllt werden:

- Aufwachen aus dem Nachtschlaf mit lebhafter, detaillierter Erinnerung an heftige Angstträume, typischerweise in der zweiten Hälfte des Nachtschlafes,
- nach dem Aufwachen ist der Betroffene rasch orientiert und munter, und
- das Traumerlebnis und die daraus resultierende Schlafstörung verursachen einen deutlichen Leidensdruck.

Als wichtigste Differenzialdiagnose gilt die Unterscheidung zu Pavor nocturnus. Dafür spielt die Erinnerung an den Trauminhalt eine wesentliche Rolle, welcher bei Pavor nocturnus nicht vorhanden ist.

Besonders häufig treten Alpträume bei Patienten, die an einer posttraumatischen Störung leiden, auf. Alpträume kann man auch anhand ihrer Häufigkeit oder Störungsdauer klassifizieren. Somit wird das Vorkommen von mehr als zwölf Alpträumen pro Jahr als häufig und ein Vorkommen über mehr als sechs Monate als chronisch eingestuft.

Alpträume entstehen meistens in den REM-Stadien (REM: rapid eye movement) des Schlafes und besonders in denen, die im letzten Drittel der Nacht liegen. Eine erhöhte REM-Dichte, wie sie bei depressiven Patienten auftritt, führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Erleben von Alpträumen. Die höhere Rate an REM-Schlaf bei Kindern erklärt die epidemiologische größere Wahrscheinlichkeit für Alpträume in der Kindheit. Als Therapie der Wahl scheint eine Kombination aus Psychotherapie und REM-Schlaf-reduzierenden Medikamenten wirksam zu sein. Mehrere Psychopharmaka führen aber eher zu einer REM-Schlaf-Vermehrung und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Alpträumen.

Erklärungsmechanismen

Der genaue pathophysiologische Mechanismus für die Entstehung von Alpträumen ist bis heute nicht genau bekannt. Im Folgenden wird anhand der Wirkung der Neurotransmitter auf die unterschiedlichen Schlafpha-

sen eine Erklärung für die Induktion von Alpträumen durch die Einnahme von Medikamenten gegeben.

Für die Schlafregulierung sind folgende Hirnstrukturen von besonderem Interesse: Pons, die Formatio reticularis, der Thalamus und der Hypothalamus. Auf Neurotransmitterebene und aufgrund der betroffenen Hirnstrukturen haben Veränderungen der Hormone Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Melatonin und Acetylcholin einen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und auf die Schlafphasen.

Cholinerge Substanzen erhöhen die Anzahl der durchlaufenden REM-Phasen, wobei cholinerge Antagonisten diese eher reduzieren. Der Gebrauch von Anticholinergika ist mit einem höheren Risiko bezüglich des Auftretens von Alpträumen, aufgrund der von diesen Substanzen hervorgerufenen cholinergen Aktivierung, behaftet.

Bekannt ist auch der Effekt der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) auf den Schlaf. Sie führen zu einer Reduktion der REM-Phasen und werden deswegen auch oft als Therapieoption bei vermehrtem Auftreten von Alpträumen eingesetzt. Durch das Absetzen einer SSRI-Therapie kann es aber zu einem Rebound-Phänomen mit Erhöhung der REM-Phasen und hiermit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, an Alpträumen zu leiden, kommen. Dies ist besonders für Paroxetin und Fluoxetin bekannt.

Ein ähnliches Phänomen ist auch für GABA-erge Substanzen wie Barbiturate, Benzodiazepine und Hypnotika bekannt. Trazodon, ein Medikament, welches oft bei Patienten mit Schlafproblematik verschrieben wird, wurde auch im Zusammenhang mit Alpträumen diskutiert. Hier scheint, dass der Metabolit von Trazodon m-CPP (m-Chlorophenylpiperazin) eine Rolle spielt. Dieser Metabolit, der eine partielle agonistische und partielle antagonistische Wirkung auf Serotoninrezeptoren hat (5-HT₂) und zusätzlich auf adrenerge, histaminerge und noradrenerge Rezeptoren wirkt, wurde auch mit anderen unerwünschten Wirkungen wie Erhöhung der allgemeinen Ängstlichkeit und bei Tierversuchen mit Thrombogenese, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht.

Dopaminerge Mechanismen könnten ebenfalls bei der medikamentösen

Verursachung von Alpträumen eine Rolle spielen. Dopaminagonisten, welche in der Therapie von Parkinson-Patienten eingesetzt werden, können unter anderem auch zu einer erhöhten Traumaktivität und zu Alpträumen führen.

Auch bei Amphetaminen wird angenommen, dass es trotz ihrer hauptsächlich adrenergen Wirksamkeit, aufgrund einer sekundären Dopaminrezeptor-Stimulation, zu einer Häufung von Alpträumen unter dieser Medikation kommen könnte.

Interessanterweise ist die Verwendung von Betablockern (u.a. Atenolol, Bisopropol, Propranolol), welche hauptsächlich Noradrenalinrezeptoren beeinflussen und zu einer REM-Schlaf-Reduktion führen, mit einer erhöhten Frequenz für Träume und Alpträume assoziiert. Bakterielle und virale Infektionen sind auch mit einer Erhöhung der Non-REM-Phasen assoziiert. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf der Ausschüttung von Endotoxinen, welche im Rahmen der Akutphase der Immunantwort des Organismus freigesetzt werden. Mehrere Antibiotika, Virostatika und Immunsuppressiva, welche zu Veränderungen der Zytokine IL-1B, TNF- α oder von Prostaglandin E₂ führen, können auch zu einem vermehrten Vorkommen von Alpträumen beitragen.

Bei dem oben geschilderten Fall ist anzunehmen, dass das Vorkommen von Alpträumen auf die Kombination von Quetiapin und Mirtazapin und einer möglichen cholinergen und noradrenergen Aktivierung beruhte.

Empfehlungen für die Praxis

Alpträume stellen für die betroffenen Patienten eine erhöhte Belastung dar. Dies ist besonders deutlich, wenn sich antizipatorische Angst vor dem Einschlafen einstellt. Da Medikamente häufig neben dem eigentlichen psychiatrischen Krankheitsbild die Ursache für das Auftreten von Alpträumen darstellen, ist eine genaue Medikamentenanamnese unbedingt erforderlich. Bei Überprüfung der Medikation sollten REM-Schlafphasen-verlängernde Medikamente identifiziert und in weiterer Folge vermieden werden. Besonders sollte man auf ein REM-Rebound-Phänomen, welches mit einer Vermehrung der REM-Phasen einhergeht und beim Absetzen von REM-Schlafphasen-reduzierenden Medikamenten vorkommen kann, achten. |



Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Alexandra Kutzelnigg, o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien
E-Mail: anastasios.konstantinidis@meduniwien.ac.at

SJS unter Carbamazepin bei HLA-B*1502-Allel

Vor Einstellen eines Patienten auf Carbamazepin sollte auf eine mögliche Abstammung aus dem süd- und südostasiatischen Raum geachtet werden. Falls dies zutrifft, sollte eine HLA-B*1502-Testung vor der Einstellung initiiert werden. Bei Vorliegen dieses Typus soll von einer Carbamazepin-Therapie Abstand genommen werden, da ein Steven-Johnson-Syndrom (SJS) ausgelöst werden kann, wie der folgende Fallbericht von der Wiener Klinik zeigt.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Christoph Spindelegger und O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

! Eine 46-jährige Patientin mit indonesischer Abstammung wurde in gutem somatischem Zustand bei vorbekannter Allergie gegen Tierhaare im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung zur stationären Therapie an einer akut-psychiatrischen Station aufgenommen. Die Patientin wurde bereits zuvor zweimal wegen der Schizophrenieerkrankung in einem psychiatrischen Krankenhaus stationär behandelt. Im Vordergrund stand bei der Aufnahme eine akut-psychotische Symptomatik mit optischen Halluzinationen und einer erhöhten inneren Unruhe. Die Patientin wurde vor dem stationären Aufenthalt mit Risperidon, Oxazepam, Prothipendyl und Biperiden behandelt.

Im Rahmen der stationären Behandlung erfolgte zunächst eine Einstel-

lung auf eine antipsychotische Kombinationstherapie mit Risperidon und Aripiprazol und bei fehlendem Ansprechen eine Umstellung auf eine Kombination aus Risperidon und Amisulprid.

Die vorbestehende anxiolytische Therapie wurde zunächst beibehalten. Unter der antipsychotischen Kombinationstherapie aus Risperidon und Amisulprid zeigte sich im weiteren stationären Verlauf eine deutliche Verbesserung der produktiv-psychotischen Symptomatik mit Remission der optischen Halluzinationen, sodass eine schrittweise Reduktion der vorbestehenden Benzodiazepintherapie unter antikonvulsivem Schutz vorgenommen wurde. Diesbezüglich wurde die Patientin auf Carbamazepin in einer Initialdosis von 150mg und einer Steigerung bis zu einer maximalen Tagesdosis von 450mg eingestellt.

Verschlechterung

Am elften Tag nach Beginn der Therapie mit Carbamazepin kam es zum Auftreten unspezifischer Allgemeinsymptome mit Übelkeit, Erbrechen und Fieber. In weiterer Folge kam es zu einer massiven Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patientin mit deutlicher Erhöhung des CRP-Werts bei fehlendem Leukozytenanstieg, einer beidseitigen Konjunktivitis und schmerzhaften Erosionen im Mundschleimhautbereich. Weiters zeigten sich zunächst stammbetonte juckende schieß-

scheibenförmige (kokardenförmige) Hauteffloreszenzen, die sich innerhalb eines Tags auf die Extremitäten ausbreiteten.

Von fachärztlicher dermatologischer Seite wurde ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) am ehesten, ausgelöst durch die Medikation mit Carbamazepin, diagnostiziert und die Therapie mit Carbamazepin abgesetzt. Gleichzeitig wurde der Patientin eine intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden unter antibiotischer und antiviraler Abschirmung verordnet.

Aufgrund der vitalen Gefährdung wurde die Patientin auf die psychiatrische Intensivstation verlegt. Im weiteren Verlauf kam es unter der Steroidtherapie zunächst zu einer Verbesserung der Symptomatik mit Rückgang der Entzündungszeichen und des Fiebers. Es bestanden jedoch weiterhin entzündliche Randsäume an den Hauteffloreszenzen, sodass nach dermatologischem Konsil mit einer Immunglobulintherapie begonnen wurde. Unter dieser Therapie kam es zu einer Abheilung der Hautexantheme und zu einer zunehmenden Verbesserung des Allgemeinzustands, sodass die Patientin nach einer rund dreiwöchigen intensivmedizinischen Behandlung an die normale Akutstation rücktransferiert werden konnte.

Nach Abklingen der Symptomatik wurde mit Einverständnis der Patientin eine HLA-Typisierung vorgenommen. In dieser Untersuchung zeigte

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. **Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich.**

Im Rahmen dieser und auch der nächsten Ausgaben sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen Patienten präsentiert werden.

sich eine positive Testung auf ein HLA-B*1502-Allel. Psychopharmakologisch wurde die Patientin mit Risperidon, Aripiprazol, Prothipendyl und Biperiden weiter behandelt.

Das Stevens-Johnson-Syndrom

Das Steven-Johnson-Syndrom (SJS) wurde erstmals 1922 von den amerikanischen Ärzten Albert Mason Stevens und Frank Chambliss Johnson beschrieben und stellt eine dermatologische Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp dar. Diese allergische Reaktion, mit einer Inzidenzrate von sechs Fällen pro einer Million Einwohner, geht mit großflächigen Abhebungen der Epidermis einher und stellt daher eine akut lebensbedrohliche Situation dar. Das SJS kann in eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) übergehen, die auch als Lyell-Syndrom bekannt ist, wobei zur Differenzialdiagnose der prozentuelle Anteil der Epidermisabhebung gilt. Liegt dieser über 30 Prozent der Körperoberfläche, kann die Diagnose einer TEN gestellt werden.

Klinisch treten beim SJS abrupt Hautexantheme auf, die sich rasch ausbreiten. Weiters können im Rahmen dieses Syndroms schwere Schleimhauterosionen auftreten, die aufgrund der damit einhergehenden ausgeprägten Schmerzsymptomatik dem Patienten die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme nahezu unmöglich machen. Überdies kommt es neben den Haut- beziehungsweise Schleimhauterosionen zu Fieber und Übelkeit. Aufgrund der epidermalen Ablösungen besteht eine hohe Gefahr von bakteriellen Superinfektionen und somit eine Letalitätssrate von bis zu sechs Prozent. Bei der TEN kann die Letalitätssrate auf 45 Prozent ansteigen.

Die Auslöser des SJS können Medikamente, virale Infektionen und Tumore sein, wobei in einzelnen Fällen keine spezifische Ätiologie nachgewiesen werden kann. Medikamente wie Antikonvulsiva, Allopurinol, Barbiturate und Sulfonamide sind in der Fachliteratur als mögliche Auslöser für die Entwicklung eines SJS beschrieben. In der Gruppe der Antikonvulsiva ist besonders unter der Therapie mit Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SJS bekannt, daher sollten bei Verdacht auf ein SJS die genannten Präparate sofort abgesetzt werden.

Carbamazepin und SJS

Das Risiko eines SJS unter Carbamazepin ist bereits seit den 1980er Jahren bekannt. Den Angaben der Fachliteratur zufolge ist das Risiko bei Kombinationen von Carbamazepin mit anderen Antikonvulsiva höher als bei einer Monotherapie. Kombinationen mit anderen Medikamenten wie zum Beispiel Sulfonamide oder Allopurinol erhöhen das Risiko für SJS um ein Vielfaches. In einer aktuellen Studie wurde dies am deutlichsten unter der Kombinationstherapie mit Carbamazepin und Allopurinol gezeigt, wobei das Risiko für die Entwicklung eines SJS um das 40-Fache anstieg.

Im Rahmen des EUROSCAR-(SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reactions)-Projekts, einer multinationalen Fall-Kontroll-Studie zu schweren Arzneimittelreaktionen der Haut, an

Bestehen dieser genetischen Variation im gesamten südostasiatischen Raum.

Diese Ergebnisse, die mehrmals verifiziert werden konnten, führten in den USA (FDA-Warning), aber auch in der österreichischen Fachinformation zu Carbamazepin-Präparaten zu einem Warnhinweis in der Anwendung des Präparats bei Patienten mit han-chinesischer oder thailändischer Abstammung. In der österreichischen Fachinformation ist dies wie folgt formuliert: „Patienten han-chinesischer oder thailändischer Abstammung: Vor Therapiebeginn sollen Patienten han-chinesischer oder thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 getestet werden, da dieses Allel auf das Risiko von schwerem Carbamazepin-assoziiertem Stevens-Johnson-Syndrom hinweist.“

Studien aus dem asiatischen Raum zeigten ein hohes Risiko für die Entwicklung eines SJS unter Patienten, die han-chinesischer oder thailändischer Abstammung waren und eine Therapie mit Carbamazepin erhielten.

der sechs Länder (Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, die Niederlande und Österreich) beteiligt waren, wurden im Zeitraum von 1997 bis 2001 insgesamt 379 Patienten mit SJS oder TEN dokumentiert. Die Therapie mit Allopurinol wies hierbei die meisten Fälle (66) auf, gefolgt von Carbamazepin (31), Cotrimoxazol (24), Nevirapin (21), Phenobarbital (20), Phenytoin (19) und Lamotrigin (14). Die adjustierte Odds Ratio (OR) zeigte sich jedoch für Carbamazepin am höchsten (OR 72), gefolgt von Allopurinol (OR 18). Speziell bei Carbamazepin scheint aber auch ein Ethnizitätsrisiko relevant zu sein, wie auch unser Fallbeispiel zeigt.

Risikofaktor: HLA-B*1502-Typus

Studien aus dem asiatischen Raum zeigten ein hohes Risiko für die Entwicklung eines SJS unter Patienten, die han-chinesischer oder thailändischer Abstammung waren und eine Therapie mit Carbamazepin erhielten. Als Ursache wurde hierbei eine genetische Variation, nämlich das Vorhandensein eines HLA-B*1502-Typus, identifiziert. Weitere Studien lieferten Hinweise auf ein

Weiters wird empfohlen, wie folgt vorzugehen: „Sollte bei einem Patienten ein positives Ergebnis vorliegen, darf mit der Therapie von Carbamazepin nicht begonnen werden, es sei denn, es gibt keine andere Therapiewahl. Bei Patienten, bei denen das Ergebnis negativ ausfällt, ist das Risiko für das Auftreten von SJS gering, allerdings tritt diese Reaktion sehr selten trotzdem auf. Aufgrund geringer Daten kann nicht genau gesagt werden, ob alle Patienten südostasiatischer Abstammung von diesem Risiko betroffen sind. Das Allel HLA-B*1502 konnte nicht mit dem Auftreten von SJS in der kaukasischen Bevölkerung in Verbindung gebracht werden.“

Der von uns dokumentierte Fall soll das Risiko zur Entwicklung eines SJS trotz geringer Inzidenz erneut in den Fokus der Aufmerksamkeit bei der Therapie mit Carbamazepin, insbesondere bei Patienten mit asiatischer Abstammung, rücken. Weiters soll hiermit in Bezug auf die Testung des HLA-Typus vor Verabreichung einer antikonvulsiven Therapie eine Erweiterung der Risikopatienten mit Abstammung aus dem gesamten süd- und südostasiatischen Raum ange-regt werden. |

*Dr. Anastasios Konstantinidis,
Dr. Christoph Spindelegger,
O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie,
Wien*

Krampfanfall unter Kombinationsbehandlung

Bupropion retard wird oft als Augmentations-/Kombinationsmethode bei depressiven Patienten verwendet. Das folgende Fallbeispiel berichtet über einen Krampfanfall unter einer Kombinationsbehandlung mit Bupropion retard und dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin.

Von Dr. Anastasios Konstantinidis, Univ.-Prof. Dr. Mara Stamenkovic und o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Ein 23-jähriger Patient wurde im Rahmen der Spezialambulanz für rezidivierende kurz dauernde depressive Episoden und bipolare Spektrumserkrankungen wegen Verdacht auf Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADHS) bei Erwachsenen und bereits bekannter depressiver Episode begutachtet. Der Patient sei bereits seit einem Jahr auf Fluoxetin eingestellt gewesen und nahm zum Zeitpunkt der Begutachtung eine tägliche Dosis von 80mg. Er klagte trotz dieser Medikationseinstellung über Aufmerksamkeitsdefizite und deutliche Konzentrationsschwierigkeiten. Dies hinderte besonders den Patienten in der Wahrnehmung seines Studiums. Da bei einer noch weiterhin vorhandenen subdepressiven Symptomatik (mit subdepressiver Stimmungslage, Antriebslosigkeit, reduziertem Affekt, Lust- und Freudlosigkeit) zusätzlich eine ADHS-Erkrankung bei Erwachsenen diagnostiziert wurde, wurde ihm der Beginn einer Therapie mit Bupropion retard, im Sinne einer Kombinationsbehandlung, empfohlen. Eine epileptische Anam-

nese sowie Fieberkrämpfe in der Kindheit habe der Patient verneint. Unter der oben genannten Kombinationsbehandlung kam es bereits nach den ersten zwei Wochen zu einer allgemeinen Verbesserung der Konzentration und der Aufmerksamkeit sowie zu einer Erhöhung des Antriebes. Zusätzlich zeigte sich ein positiver antidepressiver Effekt mit deutlicher Verbesserung der Stimmungslage. Trotz dieser Besserung waren Defizite weiterhin vorhanden, die vom Patienten als sehr störend und hindernd in seinem Alltag und Studium empfunden wurden. Deswegen wurde eine Erhöhung von Bupropion retard auf 300mg pro Tag bei gleichbleibender Fluoxetin-Dosis (80mg) vorgenommen. Drei Tage später kam es zu einem generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfall. Dies ereignete sich am frühen Abend, beim Abschluss einer, seitens des Patienten wahrgenommenen Psychotherapie-Stunde, wobei der Termin für die nächste Sitzung vereinbart werden sollte. Nach Rücksprache mit der Psy-

chotherapeutin zur Klärung, ob es sich um einen Grand-mal-Anfall handelte, konnte der Vorfall wie folgt rekonstruiert werden: Dem Patient ist sein Kalender aus den Händen gefallen. Er habe die Augen nach oben verdreht und sei dabei aus dem Sessel auf den Boden gefallen, obwohl die Psychotherapeutin versucht habe, ihn abzufangen. Auf wiederholte Rufe der Psychotherapeutin reagierte er nicht. Es folgten Krämpfe mit Zittern des gesamten Körpers. Auch die Gesichtsmuskulatur verkrampfte, und es kam zu Schaumbildung vor den Lippen. Bis zum Eintreffen, der bereits in der Zwischenzeit bestellten Rettung, war der Patient wieder voll ansprechbar, aber verwirrt und konnte sich an das Ereignis nicht erinnern. Eine am selben Tag durchgeführte kraniale Computertomographie zeigte einen unauffälligen Befund. Der Patient verbrachte die Nacht in einer Überwachungsstation. Es kam zu keinem erneuten Anfall. Am folgenden Tag wurde der Patient entlassen und begann erneut, Fluoxetin und Bupro-

pion retard in derselben Dosierung einzunehmen. Drei Tage nach diesem Ereignis kam der Patient zu seinem bereits vereinbarten Kontrolltermin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Der Patient berichtete über das Ereignis und dass er am Tag vor dem epileptischen Anfall auf die Feier eines Freundes gegangen sei, wo es auch zu einer Alkoholkonsumation kam, und er in der Nacht wenig geschlafen habe. Weiters soll er im Laufe des Tages wenig Flüssigkeit getrunken haben und hatte seit den Morgenstunden ein allgemeines „flaues Gefühl“ gehabt. Da ein Zusammenhang des Ereignisses mit der psychiatrischen Medikation angenommen wurde, wurde daraufhin Fluoxetin und Bupropion retard reduziert und abgesetzt. Ein abgenommener Blutspiegel beider Psychopharmaka, drei Tage nach dem Ereignis und ca. zehn Stunden nach der letzten Einnahme, lieferte folgende Werte: Bupropion 499ng/ml (Normbereich: 20–50ng/ml), Fluoxetin und Norfluoxetin 1.866ng/ml (Normbereich: 120–500ng/ml), Fluoxetin 847ng/ml, Norfluoxetin 1.019ng/ml. Ein EEG zehn Tage nach dem Ereignis zeigte das Bild eines Alpha-EEG am Rande der Norm. Es fanden sich keine Herdzeichen einer erhöhten zerebralen Erregungsbereitschaft. Vier Tage später wurde der Patient auf eine Monotherapie mit Milnacipran eingestellt.

Bupropion retard und Fluoxetin Krampfanfälle wurden in der Literatur bereits für beide Medikamente beschrieben. Es liegen einige Fallberichte zu ereigneten Krampfanfällen unter einer Therapie mit Bupropion retard nach Überdosierung bzw. nasale Applikation und anamnestisch bekanntes epileptisches Potenzial vor (z.B. Kim et al., 2010; Starr et al., 2009). In einer großen französischen Studie von Beyens et al., 2008, wurden die schwerwiegenden Ereignisse nach Verschreibung von retardiertem Bupropion zu Rauchentzug analysiert. Laut dieser Studie haben 698.000 Patienten das Medikament in Frankreich zwischen 2001 und 2004 erhalten. 1.628 Nebenwirkungen wurden gemeldet, wobei 28 Prozent schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) waren. Darunter waren dermatologische Reaktionen und allergische Reaktionen am häufigsten (31,2 Prozent). Schwere neu-

Abbau/Transportwege und modulierende Wirkungen

Substanz	ist Substrat von	Weg	Modulierende Wirkung
Bupropion	Hauptweg	2B6	Kein Hemmer
		2D6	Mittelstarker Hemmer
Fluoxetin		1A2	Schwacher Hemmer
	Nebenweg	2B6	Schwacher Hemmer
		2C8	Schwacher Hemmer
	Relevanter Weg	2C9	Mittelstarker Hemmer
	Relevanter Weg	2C19	Mittelstarker Hemmer
	Relevanter Weg	2D6	Starker Hemmer
	Nebenweg	3A	Schwacher Hemmer
	P-gp	Mittelstarker Hemmer	

Quelle: adaptiert von mediQ – Interaktionsprogramm; www.mediq.ch

rologische Reaktionen machten 22,5 Prozent der schweren UAW aus, wobei diese hauptsächlich Krampfanfälle waren. Anschließendes Befragen zeigte auf, dass bei der Hälfte der betroffenen Patienten eine Krampfanamnese oder andere Risiko-Faktoren vorlagen.

Auch bei Fluoxetin liegen bereits einige Fallberichte über Krampfanfälle vor, diese betreffen jedoch Überdosierungen, und diese meistens in Kombination mit anderen Substanzen bzw. bei zusätzlich vorliegenden Gehirnerkrankungen. In einer Arbeit von Souza und Kollegen (2007) wurde sogar Fluoxetin sowie auch Sertralin als „sichere“ Behandlung für Kinder und Jugendliche, die an einer Epilepsie und Depression leiden, beschrieben. Weiters liegen in Tierversuchen Ergebnisse vor, wo eine kontinuierliche Einnahme von Fluoxetin krampfprotektiv und nicht krampfinduzierend wirke (siehe Jobe et al., 2005).

Interaktion

In unserem Fall fanden wir, obwohl unsere Werte keine Talspiegel der jeweiligen Medikation darstellen, einen besonders hohen Plasmaspiegel für beide Substanzen, was auf eine eventuelle Interaktion hinweisen könnte. In Tabelle 1 werden die Abbau/Transportwege (CYP450) von Bupropion retard und Fluoxetin dargestellt. Bupropion wird hauptsächlich über 2B6 und 2D6 metabolisiert. Fluoxetin wird über eine Reihe von Cytochromen metabolisiert. Rele-

vante Abbaumechanismen inkludieren 2C9, 2C19, 2D6; als Nebenwege sind 2B6 und 3A bekannt; weitere Wege inkludieren 1A2, 2C8 und P-gp. Die Erhöhung des Bupropion kann auf die minimale Hemmung von 2B6 durch Fluoxetin beruhen, die Effektstärke ist aber so groß, dass eventuell dazugehörige genetische Faktoren bedacht werden sollten. Der erhöhte Fluoxetin-Plasmaspiegel kann durch die von Bupropion verursachte relevante Hemmung von 2D6 erklärt werden. Aufgrund der bestehenden Literatur würde man aber nur eine mäßiggradige wechselseitige Erhöhung der Blutspiegel erwarten, und deswegen nehmen wir an, dass eventuell der Patient ein „Poor Metaboliser“ bezüglich des 2D6-Polymorphismus sei. In einer klinischen Studie von Kennedy et al. (2002) wurden die pharmakokinetischen Veränderungen der Plasmaspiegel bei einer Kombinationstherapie mit Bupropion retard und jeweils eine der folgenden Substanzen: Fluoxetin/Paroxetin/Venlafaxin untersucht.

Es zeigte sich während der sechswöchigen Beobachtungszeit keine statistisch signifikante Veränderung der Spiegel für Fluoxetin und Paroxetin. Für die Kombination Bupropion retard und Venlafaxin zeigte sich in derselben Arbeit eine signifikante Erhöhung der Venlafaxin-Plasmaspiegel.

Empfehlungen für die Praxis

Aus unserem Fallbeispiel kann veranschaulicht werden, wie wichtig ein therapeutisches Monitoring bei einer Psychopharmakotherapie im höheren Dosisbereich ist. Obwohl es trotz weiterer Einnahme der Medikation zu keinem erneuten Krampfanfall gekommen ist, sollte die Medikation bereits nach dem Ereignis reduziert und abgesetzt worden sein. In unserem Fall wird eine pharmakokinetische Interaktion angenommen, wobei diese nicht ausreichend die enorm erhöhten Plasmaspiegel erklären kann, und deswegen werden auch mögliche genetische Faktoren als Ursache diskutiert. Zusätzliche Faktoren wie Alkohol, Dehydratation, reduzierter Schlaf konnten auch die Krampfschwelle erniedrigen. Deswegen ist es notwendig, die Patienten ausführlich über das erhöhte epileptogene Risiko und eine mögliche Erniedrigung der Krampfschwelle unter Psychopharmaka aufzuklären. **I**

Dr. Anastasios Konstantinidis, Univ.-Prof. Dr. Mara Stamenkovic, o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Psychotische Exazerbation unter Aripiprazol

Bei Kombinationstherapie von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika ist auf die Gefahr einer psychotischen Exazerbation zu achten. Aufgrund der derzeit nur hypothetischen Überlegungen ist eine weitere Abklärung mittels bildgebender Verfahren für das Verständnis dieser schweren, pharmakodynamischen Arzneimittelnebenwirkung ausständig.

Von Dr. Martin Letmaier, Dr. Anna Katharina Holl, Dr. Annamaria Painold und Prof. Dr. Hartmut Vergin

I Aripiprazol ist ein neues Antipsychotikum, das sich in seinem Wirkmechanismus deutlich von anderen Antipsychotika unterscheidet. Aripiprazol zeigt eine partiell agonistische Wirkung am D2- und am 5HT_{1A}-Rezeptor und ist ein potenter Antagonist am 5HT_{2A}-Rezeptor. Mehrere klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Aripiprazol eine besonders gute Verträglichkeit aufweist.

Eine interessante theoretische Frage ist, inwieweit die agonistische Wirkung von Aripiprazol am dopaminergen System eine psychotische Episode auslösen kann. So konnte in einer Studie von Mader et al. (2003) festgestellt werden, dass bei schizophrenen Patienten unter einer Therapie mit Aripiprazol der häufigste Grund für eine medikamentöse Non-Compliance das Auftreten von psychotischen Symptomen war. Neuerdings liegen auch einige Fallberichte vor, bei denen Aripiprazol alleine und in Kombination mit anderen Antipsychotika für die Entstehung psychotischer Episoden verantwortlich gemacht wurde (zum Beispiel Barnas et al. 2005, Kapusta et al. 2007).

Fallbericht

Wir berichten über eine Patientin mittleren Alters mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung. Zum Aufnahmezeitpunkt litt die Patientin an einer deutlich herabgesetzten Stimmungslage, sie war psychomotorisch agitiert und beklagte ausgeprägte Schlafstörungen. An psycho-

tischen Symptomen bestanden optische Halluzinationen in Form von hellen Lichtern und Engeln. Ebenfalls bestand eine paranoide Symptomatik in Form eines Vergiftungswahns.

Untersuchungen wie eine kraniale Magnetresonanztomographie, eine Elektroenzephalographie, ein Elektrokardiogramm und eine Schilddrüsenonographie erbrachten keine pathologischen Befunde. Ebenfalls fielen auch keine pathologischen Laborparameter auf.

Therapie

Um die psychotischen Symptome zu behandeln, wurde eine Therapie mit Risperidon begonnen. Die bereits bestehende antidepressive Therapie mit Mirtazapin wurde durch Venlafaxin ergänzt. Dieses Behandlungsschema wurde von der Patientin gut vertragen, und die psychotischen und depressiven Symptome bildeten sich sukzessive zurück.

Unglücklicherweise entwickelte die Patientin in weiterer Folge unter Therapie mit Risperidon eine Galaktorrhoe, und Risperidon musste abgesetzt werden. Drei Tage nach Absetzen von Risperidon sistierte die Galaktorrhoe.

Zur Behandlung der psychotischen Symptome wurde eine Therapie mit Aripiprazol (5mg pro Tag) eingeleitet und überlappend, um den verspäteten Wirkungseintritt von Aripiprazol zu überbrücken, eine Therapie mit Haloperidol verordnet. Unter dieser Kombinationstherapie kam es bei ei-

ner Dosis von 7,5mg Haloperidol pro Tag zu einer deutlichen Sedierung der Patientin. Deswegen konnte Haloperidol über weite Strecken nur bis zu einer Dosierung von 5mg pro Tag gegeben werden. Unter diesem Therapieregime wurde die Patientin jedoch zunehmend instabil. So dachte sie, dass sie schwanger sei und dass das Betreuungspersonal sie vergiften wolle. Sie zeigte formale Denkstörungen und war zunehmend feindselig. Es entwickelte sich neuerlich eine schwere psychotische Exazerbation, sodass die Patientin – wie zu Beginn des stationären Aufenthalts – an der geschlossenen Abteilung untergebracht werden musste.

Zur Reduktion der psychotischen Symptomatik wurde Aripiprazol auf eine maximale Tagesdosis von 30mg pro Tag gesteigert. Um eine ausreichende Compliance zu gewährleisten, wurde die Medikation vom Pflegepersonal eingegeben. Trotz Dosissteigerung von Aripiprazol bei gleichzeitiger Gabe von Haloperidol nahm die Schwere des psychotischen Zustandsbilds zu. Aufgrund der Ineffizienz wurden Haloperidol und Aripiprazol abgesetzt.

Da Risperidon zuvor eine gute antipsychotische Wirksamkeit gezeigt hatte, wurde Risperidon neuerlich in niedriger Dosis (1mg pro Tag) begonnen und zusätzlich Olanzapin 5mg pro Tag verordnet. Unter diesem Behandlungsschema besserte sich die psychotische Symptomatik rasch, und die Patientin konnte nach einer Woche entlassen werden.

Erörterung

Aripiprazol weist im Vergleich zu Haloperidol eine dreifach höhere Bindungsaffinität am D2-Rezeptor auf, was den Schluss zulässt, dass es Aripiprazol möglich ist, Haloperidol aus der D2-Blockade zu verdrängen (Burris et al. 2002). Aufgrund dieser Gegebenheit ist anzudenken, dass die Psychose durch eine pharmakodynamische Interaktion, respektive die Verdrängung von Haloperidol am D2-Rezeptor und eine agonistische Wirkung von Aripiprazol erklärt werden könnte.

Ein weiterer möglicher Grund für eine Exazerbation der Psychose ist dadurch gegeben, dass eine langfristige Gabe von reinen D2-Antagonisten zu einer Hochregulation von D2-Rezeptoren führen kann. Dies konnte unter anderem durch eine Positronen-emissionstomographie-Studie belegt werden (Silvestri et al. 2000). Bei Annahme einer Hochregulation von D2-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran kann postuliert werden, dass die Aggravation der psychotischen Symptome durch eine weitere pharmakodynamische Interaktion verursacht worden sein könnte. Durch die Hochregulation der D2-Rezeptoren unter Therapie mit Risperidon beziehungsweise Haloperidol konnte der Weg zu einer vermehrten agonistischen Wirkung von Aripiprazol gebahnt werden.

Unglücklicherweise wurde im Behandlungsverlauf Aripiprazol aufgrund von antipsychotischer Ineffizienz auf 30mg pro Tag gesteigert, was

in Folge zu einer noch deutlicheren Exazerbation der Psychose führte. Eine unvermittelte Fluktuation der Psychose erscheint unwahrscheinlich, da sich die Symptome nach Absetzen von Aripiprazol und Haloperidol und der Verordnung einer Therapie mit Risperidon und Olanzapin deutlich besserten.

Im Hinblick auf pharmakokinetische Aspekte ist festzuhalten, dass Haloperidol vorwiegend über das Cytochrom-3A4-System der Leber metabolisiert wird und gleichzeitig ein (zwar nur leichter) Inhibitor des Cytochrom-2D6-Systems ist. Aripiprazol wird ebenso wie Haloperidol hepatisch eliminiert, und das vorwiegend über das Cytochrom-2D6-System. Hier kann zusätzlich die Überlegung angestellt werden, dass durch die Gabe von Haloperidol der Metabolismus von Aripiprazol verlangsamt wurde, dadurch der Medikamentenspiegel von Aripiprazol erhöht wurde und dies in weiterer Folge zur Entstehung dieser schweren Arzneimittelnebenwirkung beigetragen haben könnte.

Resümee

Aufgrund der hier angestellten Überlegungen bleibt es unklar, ob eine Kombinationstherapie von Aripiprazol mit einem anderen Antipsychotikum vorteilhaft ist. Es scheint so, dass die Verträglichkeit einer gleichzeitigen Gabe von Aripiprazol und anderen Antipsychotika auch davon abhängig sein könnte, ob das zuvor oder zeitgleich verordnete Antipsychoti-

kum eine hohe Affinität zum D2-Rezeptor hat und es damit im Verlauf der Behandlung zu einer Hochregulation der D2-Rezeptoren kommen könnte. Aufgrund der angestellten hypothetischen Überlegungen ist eher anzuraten, Aripiprazol mit weniger stark bindenden D2-Rezeptorantagonisten, wie zum Beispiel Clozapin oder Quetiapin, zu kombinieren. Um diese pharmakodynamischen Interaktionen besser verstehen zu können, wären Neuroimaging-Studien hilfreich, welche die hier postulierten pharmakodynamischen Wechselwirkungen abbilden können. |

Dr. Martin Letmaier, Dr. Anna Katharina Holl, Dr. Annamaria Painold

Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Prof. Dr. Hartmut Vergin

Friedrich-Alexander-Universität,

Erlangen-Nürnberg

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. **Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich.**

Im Rahmen dieser und auch der nächsten Ausgaben werden interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen Patienten präsentiert.

Körperdysmorphophobie unter Bupropion retard?

Ein Fallbericht aus Braunau legt die Vermutung nahe, dass eine Patientin unter Bupropion eine körperdysmorphe Störung entwickelt hat.

Von Dr. Andrea Mühlbacher, Dr. Doris Kogler und Dr. Anastasios Konstantinidis

■ Eine 66-jährige Patientin wurde zum zweiten Mal stationär in eine psychiatrische Anstalt aufgenommen bei einer bekannten bipolaren Störung. Zur Aufnahme führte eine schwere depressive Episode, die sich trotz einer ambulanten Behandlung mit Escitalopram und Carbamazepin nicht besserte. Die Patientin litt zusätzlich an einer arteriellen Hypertonie, Hypercholesterinämie und Harninkontinenz. Vor Jahren hatte sie bereits eine Thrombose durchgemacht. Sie erhielt im Rahmen der stationären Behandlung eine Kombinationstherapie von Escitalopram, Reboxetin und Carbamazepin. Trotz einer Steigerung der Reboxetin-Dosierung bis auf 8mg/Tag war das Ansprechen nicht zufriedenstellend. Deswegen wurde zur Unterstützung der antidepressiven Therapie mit Bupropion retard begonnen.

Klagen über Missbildungen

Zwei Wochen nach Beginn der Medikation und unter einer Dosierung von 150mg/Tag kam es bei der Patientin zu Klagen über das Empfinden von Veränderungen und Missbildungen ihres Körpers. Die Patientin

glaubte, eine Thrombose zu haben, die „über ihren Kopf hinaus wachsen würde“. Weiters klagte sie, dass sie sich nicht waschen könne, da ihr Hals blutig sei. Sie habe auch ständig über das Gefühl geklagt, in ihrem Bauch sei alles „voll mit Blut und schwammig“. Da ihr Wahnsystem auf den wahrgenommenen körperlichen Missbildungen basierte und keine zusätzlichen Inhalte vorkamen – bei einer blanden psychotischen Voranamnese –, wurde die Symptomatik von den Kollegen im Sinne einer körperdysmorphen Störung erfasst. Zur Beruhigung erhielt die Patientin Lorazepam, und eine Therapie mit Risperidon wurde eingeleitet. Die Bupropion-Medikation wurde gestoppt. Nach Absetzen des Bupropions kam es im weiteren stationären Verlauf unter einer gleichzeitigen Risperidon-Therapie zu einem Rückgang und später zu einer vollen Remission der Symptomatik. Die Patientin zeigte in der Vorgeschichte keine psychotische Symptomatik, und dies war das erste Mal, dass eine körperdysmorphe Störung bei der Patientin vorkam. Unter einer Dysmorphophobie versteht man eine Störung der Wahrneh-

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich. Im Rahmen dieser und der nächsten Ausgaben sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen PatientInnen präsentiert werden.

mung des eigenen Körpers. Das Wort leitet sich aus dem Griechischen ab, wobei „phobos“ Angst, „morphos“ Form und „dis“ schlecht bedeutet. Die Patientin zeigte die klassischen Symptome einer körperdysmorphen Störung mit einer wahnhaften Überzeugung der Veränderung der Körperform und entsprechendem Schamgefühl und Rückzug.

Als Alternativerklärung kann an eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik gedacht werden mit den neu aufgetretenen psychotischen Symptomen. Aber aufgrund der konkreten Angabe über das Gefühl von Missbildungen des Körpers scheinen die Ideen der Patientin eher als eigene Krankheitsentität denn als Produkt einer allgemeinen Verschlechterung der Symptomatik zu werten sein.

Bupropion ist ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI). Seit 2007 ist es in Österreich in der retardierten Form verschreibbar, wodurch eine einmalige Gabe des Medikaments möglich geworden ist. Die empfohlene Dosierung liegt bei 150 bis 300mg pro Tag.

Studienlage

In der medizinischen Fachinformation von Bupropion retard werden als sehr seltene unerwünschte Wirkungen das Vorkommen von Depersonalisierung und Halluzinationen angeführt. In der internationalen Literatur gibt es bereits eine Reihe von einzelnen Kasuistiken über das Vorkommen von psychotischen Symptomen unter einer Therapie mit Bupropion, und zwar in beiden Formen, sowohl in der retardierten als auch in der nicht retardierten Form. In diesen Kasuistiken kann auch kein Zusammenhang mit einer höheren Dosierung des Bupropions gestellt werden, da einige Fälle auch unter niedriger Dosierung von psychotischen Symptomen berichten. Verantwortlich für das Vorkommen der produktiven Symptomatik wird die Erhöhung des Dopamins am neurosynaptischen Spalt gemacht, und zwar aufgrund der erhöhten selektiven dopaminergen Wiederaufnahmehemmung des Medikamentes.

Ein Bericht zu einer körperdysmorphen Symptomatik liegt nach unserem Kenntnisstand bis jetzt nicht vor.

Im Gegenteil, es gibt einige positive Berichte über das Anwenden von Bupropion bei Patienten mit einer körperdysmorphen Störung. In einem aktuellen Review von Hadley et al. wird sogar die Behandlung der körperdysmorphen Störung mit Bupropion sowie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern oder atypischen Antipsychotika empfohlen.

Zusammenfassung

In unserem Fall kann nur von einem vermuteten Zusammenhang mit dem Einsetzen der Bupropion-Medikation ausgegangen werden. Das Absetzen der zuletzt eingesetzten Medikation ist aber bei dem Vorkommen einer neuen unerwünschten Arzneimittelwirkung eine bewährte Taktik. Aufgrund der Tatsache, dass die Symptomatik nach Absetzen von Bupropion bei gleichzeitiger Weitergabe der restlichen Medikation remittierte, wird zumindest von einem synergistischen Effekt bei der Auslösung der produktiven Symptomatik ausgegangen. |

*Dr. Andrea Mühlbacher,
Dr. Doris Kogler
Klinik für Psychische Gesundheit,
Krankenhaus
St. Josef, Braunau
Dr. Anastasios Konstantinidis
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Wien*

Valproinsäure und polyzystisches Ovarialsyndrom

Die Behandlung mit Valproinsäure ist in der Literatur mit einer erhöhten Inzidenz von reproduktiven endokrinen Störungen assoziiert. Ein sorgfältiges interdisziplinäres Evaluieren von Risiken und Vorteilen einer Behandlung mit Valproinsäure ist besonders bei jungen Frauen empfehlenswert.

Von Dr. Annamaria Painold, Dr. Martin Letmaier, Dr. Anna K. Holl, Dr. Elisabeth Lerchbaum, Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch und o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Die Valproinsäure ist als Antiepileptikum und zur Therapie der akuten Manie sowie zur Prävention manischer Phasen bei bipolarer Erkrankung zugelassen. Zahlreiche Studien belegen den akuten antimanischen Effekt der Valproinsäure (Bowden et al., 1994; Muller-Oerlinghausen et al., 2000; Pope et al., 1991). Weiters scheint sie bei gemischten Episoden und Rapid Cycling eine gleich gute, wenn nicht bessere antimanische Wirksamkeit als Lithium zu haben (Calabrese et al., 1993 und 2005). Die antidepressiven Eigenschaften der Valproinsäure sind jedoch als gering anzusehen (Gyulai et al., 2003; Solomon et al., 1997). Einige gängige Nebenwirkungen der Valproinsäure sind beispielsweise Müdigkeit, Tremor, gastrointestinale Symptome, Gewichtszunahme, Haarausfall sowie eine Erhöhung der Transaminasen (z.B. Fountoulakis et al., 2007; Nasrallah et al., 2006). Ebenso wird ein Zusammenhang von Valproinsäure und möglichen Veränderungen von Hormonspiegeln bei Frauen diskutiert.

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen mit fünf bis zehn Prozent der Normalbevölkerung. Charakterisiert wird diese komplexe Erkrankung durch Hyperandro-

genismus, Oligo- oder Anovulation und polyzystischen Ovarien in unterschiedlich starker Ausprägung. In der Pathogenese spielt neben der Hyperandrogenämie und der abnormen Gonadotropinsekretion die Insulinresistenz eine zentrale Rolle. Ein genetischer Hintergrund des PCOS wird vermutet und erforscht.



Das polyzystische Ovarialsyndrom ist die häufigste endokrine Erkrankung bei Frauen.

Das PCOS bringt ein hohes metabolisches Risiko mit sich, etwa die Hälfte aller betroffenen Frauen ist adipös, viele leiden an einer Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus Typ 2. Weiters sind viele Frauen mit PCOS von einem unerfülltem Kinderwunsch, Akne, Hirsutismus, oder androgenetischer Alopezie betroffen. Vor allem die Adipositas und der

Hirsutismus führen zu einer starken psychischen Belastung betroffener Frauen, das Suizidrisiko ist bei PCOS-Patientinnen um das Siebenfache erhöht (Bishop et al., 2009).

Die Diagnosestellung erfolgt nach den Rotterdam-Kriterien von 2003, wobei mindestens zwei der folgenden drei Kriterien vorliegen müssen:

- Oligo- oder Anovulation
- Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

Das PCOS bringt ein hohes metabolisches Risiko mit sich.

Valproinsäure und PCOS

Zahlreiche Studien berichten über eine erhöhte Inzidenz von reproduktiven Störungen, Sexualhormonwerterhöhungen, Menstruationsstörungen und dem Auftreten eines PCOS unter Therapie mit Valproinsäure (z.B. Isojärvi et al., 1993, 2001; Rasgon et al., 2000; Stephen et al., 2001; O'Donovan et al., 2002; McIntyre et al., 2003; Altshuler et al., 2004; Morrell et al., 2005; Prabhakar et al., 2007; Reynolds et al., 2007; Verotti et al., 2011).

Zusätzlich zur bereits hohen Prävalenz in der Normalbevölkerung von fünf bis zehn Prozent (Diamanti-Kandaraki et al., 1999; Asunción et al., 2000) wird unter Therapie mit Valproinsäure das Auftreten von PCOS-assoziierten Symptomen je nach Studie mit sieben bis elf Prozent angegeben (Bauer et al., 2000; Altshuler et al., 2004; Joffe et al., 2006; Joffe und Hayes, 2008; Morrell et al., 2008).

Das Auftreten einer Hyperandrogenämie und eines PCOS zeigte sich häufiger, wenn die Einnahme von Valproinsäure im jungen Lebensalter der Frau begonnen wurde (Isojärvi et al., 1996; Joffe et al., 2006; Morrell et al., 2008). Weitere Beobachtungen sind, dass Veränderungen des Hormonzyklus bei bipolaren Patientinnen unter Valproinsäure meist im ersten Jahr der Therapie auftraten (Joffe et al., 2006) und dass die reproduktiven Störungen überwiegend bei jenen Frauen auftraten, die unter der Therapie an Gewicht zunahmen (Isojärvi et al., 2005).

Statistisch gesehen zeigen einige Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Valproinsäure und dem Auftreten eines PCOS (z.B. Isojärvi et al., 1995, 1996, 2001; O'Donovan et al., 2002; Betts et al., 2003; Prabhakar et al., 2007; Morrell et al., 2008; Sahota et al., 2008). Im Gegensatz hierzu berichteten aber andere Arbeiten über keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Valproinsäure und PCOS (z.B. Murialdo et al., 1998; Bauer et al., 2000; Genton et al., 2001; Luef et al., 2002; Joffe et al., 2006). Mögliche Erklärungen für diese Diskrepanz sind kleine Stichproben bei manchen Studien, fehlende Randomisierung oder die Verwendung unterschiedlicher Definitionen für das PCOS. Die Frage nach Zusammenhängen zwischen Valproinsäure und PCOS hat zu kontroversen Diskussionen geführt (z.B. Genton et al., 2001; Isojärvi et al., 2001), da die Datenlage widersprüchlich ist (z.B. Rasgon et al., 2005; Bauer und Cooper-Mahkorn, 2008).

Das Risiko, ein PCOS zu entwickeln, scheint bei Frauen mit Epilepsie höher zu sein als bei Frauen mit bipolarer Erkrankung, wobei dies durch eine zusätzliche neuro-endokrine Dysfunktion bedingt durch das Anfallsleiden erklärt werden könnte (Herzog et al., 1986; Bilo und Meo, 2008).

Bei bipolarer Erkrankung wird das Auftreten eines PCOS derzeit meist der medikamentösen Behandlung zugeschrieben. Einige wenige Hinweise gibt es jedoch darauf, dass die bipolare Erkrankung auch unabhängig von medikamentöser Therapie mit der Entstehung eines PCOS vergesellschaftet sein könnte (Matsunaga und Sarai, 1993; Rasgon et al., 2005), wobei auch zusätzlich genetische Überschneidungen diskutiert werden (Jiang et al., 2009).

Mechanismus

Der Mechanismus, über welchen die Valproinsäure einen Hyperandrogenismus und die damit assoziierten reproduktiven Störungen verursachen könnte, ist nach wie vor unklar. Als mögliche pathogenetische Mechanismen werden folgende diskutiert:

- Einerseits kann es durch Valproinsäure zu einer veränderten hepatischen Metabolisierung der Sexualhormone kommen. Über einen inhibierenden Effekt von Valproinsäure am hepatischen CYP-P-450-System entwickelt sich durch den verminderten Abbau von Testosteron eine

Statistisch gesehen zeigen einige Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Valproinsäure und dem Auftreten eines PCOS.

Hyperandrogenämie (Herzog 1996; Isojärvi, 2008).

- Weiters kann durch einen gesteigerten Appetit unter Valproinsäure eine Gewichtszunahme mit konsekutiver Insulinresistenz und Hyperinsulinämie entstehen (Isojärvi et al., 1996; Luef et al., 2002; Hamed et al., 2007; Verrotti et al., 2009). Der pathogenetische Zusammenhang von Valproinsäure und einem gesteigertem Appetit ist nach wie vor unklar. Studien untermauern jedoch die Hypothese eines stimulierenden Effekts von Valproinsäure auf den Hypothalamus (Covanis et al., 1982; Dinesen et al., 1984).
- Schließlich muss eine mögliche direkte Wirkung von Valproinsäure auf die Androgensynthese im Ovar diskutiert werden (McIntyre et al., 2003). Es wird postuliert, dass die Valproinsäure eine gesteigerte ovarielle Androgenbiosynthese über die Beeinflussung der Transkription bestimmter Steroidgene induzieren könnte (Nelson-DeGrave et al., 2004).

Insgesamt zeigten sich die reproduktiven endokrinen Effekte nach Absetzen von Valproinsäure als reversibel (Isojärvi et al., 1998; Mikkonen et al., 2004).

Resümee

Das PCOS ist eine häufige Erkrankung, der aus ätiopathogenetischer Sicht ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt, welches zum Vollbild des PCOS führen kann. Die aktuelle Datenlage hinsichtlich des möglichen Einflusses von Valproinsäure auf die Entwicklung eines PCOS ist widersprüchlich, sodass keine zweifelsfreien Beweise für einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen Valproinsäure und der Entwicklung eines PCOS vorliegen. Es ist daher nicht möglich, eine ovarielle Dysfunktion bei Frauen, die Valproinsäure einnehmen, reliabel vorherzusagen. Offen bleibt auch die Frage, inwieweit die bipolare Erkrankung (beispielsweise ähnlich der Epilepsie) unabhängig von einer medikamentösen Therapie mit der Entstehung eines PCOS assoziiert sein könnte.

Trotzdem ist in der Literatur die Behandlung mit Valproinsäure mit einer erhöhten Inzidenz von reproduktiven endokrinen Störungen, zu der auch das PCOS zählt, assoziiert. Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCOS unter Valproinsäure erscheinen:

- Beginn der Therapie mit Valproinsäure in jungen Lebensjahren
- Hoher Body-Mass-Index
- Bereits vorbestehende Insulinresistenz, Zyklusstörungen und/oder polyzystische Ovarien
- Polypharmazie

Für die Praxis

Ein sorgfältiges interdisziplinäres Evaluieren von Risiken und Vorteilen einer Behandlung mit Valproinsäure ist besonders bei jungen Frauen empfehlenswert, wobei die möglichen Einflüsse von Valproinsäure auf den Hormonzyklus zusätzlich bedacht werden sollten. Eine umfassende Aufklärung der Frauen vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure erscheint unerlässlich. Regelmäßig und vor allem im ersten Jahr der Behandlung sind psychiatrische, internistische und frauenärztliche Kontrollen mit Ultraschalluntersuchungen der Ovarien und der gonadalen Hormone ratsam.

Im Aufklärungsgespräch über die medikamentöse Therapie sollte Raum für Themen wie Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen, Fertilitätsprobleme und Hirsutismus sein. Erwähnenswert ist, dass in den meisten Fällen endokrinologische Veränderungen nach Absetzen von Valproinsäure reversibel sind.

Durch ein regelmäßiges Monitoring der Patientinnen ist im Falle der Entwicklung eines PCOS unter Valproinsäure eine Umstellung der Medikation, unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, in Erwägung zu ziehen. **I**

Literatur bei den Autoren



**Dr. Annamaria Painold (Foto),
Dr. Martin Letmaier,
Dr. Anna K. Holl,
o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter
Kapfhammer**

Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

**Dr. Elisabeth Lerchbaum, Univ.-Prof.
Dr. Barbara Obermayer-Pietsch**
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Graz



Restless-Legs-Syndrom unter Psychopharmaka

Das rechtzeitige Erkennen eines medikamentös induzierten Restless-Legs-Syndrom bei Patienten unter Psychopharmaka-Therapie ist von entscheidender Bedeutung für die Differenzialdiagnose von Schlafstörungen und Unruhezuständen.

Von Konstantinos Papageorgiou, Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Martin Fink, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey und o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Als Restless-Legs-Syndrom oder Syndrom der unruhigen Beine (RLS; ICD-10: G25.81) wird eine zu den extrapyramidalen Bewegungsstörungen gehörende neurologische Erkrankung bezeichnet, die mit Gefühlsstörungen und Bewegungsdrang in den Extremitäten einhergeht. Saletu und Mitarbeiter haben in Österreich für das RLS eine Prävalenz von acht Prozent beschrieben, was im Einklang mit Befunden aus anderen westlichen Ländern steht. Frauen sind häufiger als Männer von einem klinisch relevanten RLS betroffen, die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter.

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich.

Im Rahmen dieser und der nächsten Ausgaben sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen PatientInnen präsentiert werden.

Die klinischen Diagnosekriterien der „International Restless Legs Syndrom Study Group“ wurden zuletzt 2004 revidiert (Tabelle 1). Die Beschwerden sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages und treten beim Sitzen oder Liegen auf. Charakteristisch ist die sofortige Linderung durch Muskeltätigkeit.

Für die Diagnose des idiopathischen oder primären RLS ist ein Ausschluss sowohl eines sekundären RLS als auch einer RLS-ähnlichen Symptomatik notwendig. Eine medikamentös induzierte RLS-Symptomatik kann sowohl ein sekundäres RLS als auch eine RLS-ähnliche Symptomatik (z.B. Akathisie unter Neuroleptika) darstellen. Der beschriebene Fall ist ein Beispiel eines RLS mit resultierender Schlafstörung unter Psychopharmakotherapie.

Fallbericht

Eine 48-jährige Patientin wurde aufgrund eines kachektischen und delirant-agitierten Zustandsbilds bei vorbestehender Anorexia nervosa an die Intensivstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie transferiert. Medikamentös wurde die Psychopharmaka-naive Patientin auf Olanzapin, Trazodon und Lorazepam eingestellt. Das starkkachektische Zustandsbild wurde mit einer kontrollierten Ernährung über eine nasogastrale Sonde behandelt, zudem wurde Phosphat und Kalium aufgrund

einer Elektrolytentgleisung substituiert. Nachdem sich die innere Unruhe und Schlafstörung der Patientin weder unter Olanzapin noch unter Risperidon wesentlich gebessert hatten, wurde Quetiapin in aufsteigender Dosierung verabreicht. Am Tag der Aufdosierung von Quetiapin von 100mg auf 200mg nachts wurde Trazodon abgesetzt und Mirtazapin 30mg verabreicht, da sich die Schlafstörung der Patientin weiterhin kaum gebessert hatte.

Zirka vier Stunden nach Einnahme der Mirtazapin-30mg- und Quetiapin-200mg-Dosis klagte die Patientin über Parästhesien („Ameisenlaufen“) und schmerzhaftes Ziehen in den Beinen. Die Patientin hatte einen starken Bewegungsdrang und musste umhergehen, um eine Linderung der Symptome zu erzielen. In den nächsten zwei Nächten wiederholte sich das gleiche Zustandsbild. An besagten Tagen erfolgte keine Veränderung der psychopharmakologischen Behandlung bis auf eine Reduktion von Lorazepam (von 2mg auf 1mg/d) im Rahmen des seit Wochen durchgeführten langsamen Ausschleichens. Tagsüber wurden die Symptome nicht beschrieben.

Da alle vier Hauptkriterien des Restless-Legs-Syndroms erfüllt waren und der Zustand laut Angaben der Patientin zum ersten Mal auftrat, wurde die Verdachtsdiagnose eines medikamentös induzierten RLS gestellt. Als auslösende Substanzen kamen sowohl das neu verabreichte Mirtazapin als auch das seit zwölf Tagen verschriebene Quetiapin, dessen Abenddosis am ersten Tag der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) von 100 auf 200mg gesteigert worden war, infrage. Bei beiden Substanzen wird ein sekundäres RLS in der Literatur beschrieben.

Als weitere Ursache oder begünstigender Faktor für die Entstehung des Syndroms wurde ein bestehender Eisenmangel in Betracht gezogen. Fünfzehn Tage vor dem Auftreten der UAW wurde ein erniedrigter Ferritin-Spiegel gemessen ($<8\mu\text{g/l}$, Norm: 10 bis 120), es wurde Eisen oral substituiert. Noch fünf Tage vor der UAW war der Hämoglobin-Spiegel stark erniedrigt (8g/dl, Norm: 12 bis 16).

Aufgrund der depressiven Begleitsymptomatik der Patientin wurde entschieden, Quetiapin abzusetzen und Mirtazapin beizubehalten. Gleichzeitig lag der Hämoglobinspiegel bereits bei 9,9g/dl. Bereits am ersten Abend nach dem Absetzen von Quetiapin verschwand die RLS-Symptomatik. Die Patientin konnte initial zwar erneut schlecht schlafen, aber der Schlaf normalisierte sich innerhalb der nächsten Tage. Es kam zu keinem weiteren Auftreten der RLS-Symptomatik bis zur Entlassung eine Woche später. Unter der Entlassungsmedikation war Mirtazapin 30mg/d das einzige Psychopharmakon.

Restless-Legs-Syndrom unter Psychopharmaka

Ein durch Psychopharmaka induziertes RLS wurde seit den 1980er Jahren öfters in der Literatur berichtet, aber prospektive Studien fehlen bis heute vollständig. In einem rezenten Übersichtsartikel zur verfügbaren Literatur bis Jänner 2009 fanden Hogue und Cheeson insgesamt 31 Peer-reviewed-Artikel zu medikamentös induziertem RLS. Nur vier von 31 Artikeln waren retrospektive Studien, die anderen waren Fallserien (5 von 31) oder einzelne Fallberichte (23 von 31). Die Autoren wiesen auf die erheblichen Einschränkungen hin, die bei den meisten Studien vorlagen: Kein einziger der 31 Artikel habe eine Level-1-3-Evidenz nach den Kriterien der „American Academy of Sleep Medicine Standards of Practice Committee“.

Tabelle 1

Diagnostische Kriterien des RLS

Obligate Kriterien

- Bewegungsdrang der unteren Extremität, verbunden mit Parästhesien und Dysästhesien (meist „im Inneren“ der Beine empfunden)
- Auftreten und/oder Verstärkung der Beschwerden in Ruhe
- Erleichterung der Symptomatik durch Bewegung
- Zirkadiane Rhythmik mit Zunahme der Symptomatik abends und nachts

Zusatzkriterien

- Schlafstörung
- Positive Familienanamnese
- Initiales Ansprechen auf dopaminerge Pharmakotherapie
- Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS=periodic limb movements in sleep)
- Chronisch progredienter Verlauf
- Unauffällige internistische und neurologische Untersuchung

Quelle: nach Allen et al., 2003

Das Auftreten eines RLS unter Psychopharmaka scheint kein gruppenspezifisches Phänomen zu sein. Vermehrt liegen Berichte über ein RLS unter einer Pharmakotherapie sowohl mit Neuroleptika als auch mit Antidepressiva vor, wobei zwischen einzelnen Substanzen der jeweiligen Hauptgruppe erhebliche Unterschiede in der Wirkweise bestehen. RLS unter atypischen Antipsychotika wurde bei Olanzapin, Risperidon und Quetiapin beschrieben. Bei den Artikeln zu Risperidon und Quetiapin handelt es sich um Einzelfallberichte, während für Olanzapin die Datenlage durch Fallserien etwas robuster belegt ist. Unter den Antidepressiva ist Mirtazapin die am häufigsten assoziierte Substanz, im Kontext mit einem induzierten RLS sind auch tri- und tetrazyklische Antidepressiva sowie SSRIs beschrieben worden (Tabelle 3).

Hypothesen zum Wirkmechanismus

Die hohe Wirksamkeit von Dopaminagonisten für die Therapie des RLS zeigt, dass das dopaminerge System für die Pathogenese des idiopathischen RLS von entscheidender Bedeutung ist. Obwohl mehrere Modelle zur Erklärung des sekundären RLS unter Psychopharmaka vorgeschlagen wurden, bleiben bis heute diesbezüglich weiterhin Unklarheiten über den genauen Wirkmechanismus.

Die Hypothese einer dopaminergen Pathogenese des RLS stellt eine ausreichende Erklärung für die Induktion ...

Tabelle 2

Ursachen einer RLS-ähnlichen Symptomatik („RLS mimics“)

- Periphere Polyneuropathie
- Krämpfe bei Magnesiummangel
- Arthritis
- Claudicatio intermittens bei peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)
- Variköse Beinvenen
- Neuroleptika-induzierte Akathisie

Tabelle 3

Psychopharmaka mit in der Literatur beschriebenen induziertem RLS

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	SSRIs
<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Imipramin • Doxepin • Nortriptylin • Clomipramin • Maprotilin • Opipramol • Trimipramin 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetin • Citalopram • Paroxetin • Escitalopram • Sertralin
	Andere Antidepressiva
	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapin • Mianserin
Antipsychotika	Andere ZNS-wirksame Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapin • Quetiapin • Risperidon • Haloperidol 	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium • L-Thyroxin

... des Syndroms unter antipsychotischer Therapie dar, aufgrund der antagonistischen Wirkung der Antipsychotika am Dopaminrezeptor. Die beobachteten Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen sind allerdings schwieriger zu erklären, nicht zuletzt, da Substanzen mit einer relativ schwachen Bindung am D2-Rezeptor wie Olanzapin und Quetiapin die am häufigsten beschriebenen Verursacher eines RLS sind.

Für die Induktion eines RLS unter Antidepressiva kommt der direkte Antagonismus am D2-Rezeptor nicht als Wirkmechanismus infrage. Die gängige Hypothese für ein RLS unter SSRIs ist die einer 5-HT₂-Rezeptor-assoziierten Suppression der Dopaminfreisetzung. Dies kann aber das besonders häufige Auftreten von RLS unter Mirtazapin nicht erklären, da diese Substanz ein selektiver 5-HT₂-Blocker ist. Es wird vermutet, dass für die Entstehung des RLS eher die antihistaminerge Wirkung von Mirtazapin verantwortlich ist. Dies würde auch die Häufigkeit eines RLS unter antihistaminerg wirksamen Antipsychotika wie Olanzapin und Quetiapin sowie unter trizyklischen Antidepressiva erklären. Weiters wird in verschiedenen Fallberichten eine Erhöhung des Risikos für ein RLS beschrieben, wenn Antihistaminika als Komedikation zu Psychopharmaka verabreicht werden.

Die Rolle von Serotonin und Noradrenalin in der Entstehung des RLS ist bis dato nicht eindeutig geklärt. Die pathophysiologische Grundlage der Rolle einer Eisenmangelanämie als sekundäre Ursache eines RLS wird in der Rolle von Eisen als Co-Faktor der Tyrosin-Hydroxylase im Dopaminstoffwechsel postuliert.

Empfehlungen für die Praxis

Das rechtzeitige Erkennen eines medikamentös induzierten RLS bei Patienten unter Psychopharmakatherapie ist von entscheidender Bedeutung für die Differenzialdiagnose von Schlafstörungen und Unruhezuständen. Einer sorgfältigen klinischen Differenzialdiagnose mit Erhebung der vier obligaten Diagnosekriterien (Tabelle 1) sollte ein Ausschluss alternativer Ursachen eines sekundären RLS folgen. Mittels Laboruntersuchungen sollten sowohl eine Elektrolytstörung als auch eine Nierenfunktionsstörung und eine Eisenmangelanämie ausgeschlossen wer-

den. Bei einem klinisch unklaren Bild, wenn also die Kriterien für ein RLS nicht vollständig erfüllt sind, sollte eine RLS-ähnliche Symptomatik (Tabelle 2) und eine Schlaflaboruntersuchung in Betracht gezogen werden. Weiters kommt eine periphere Polyneuropathie infrage und sollte entsprechend neurophysiologisch ausgeschlossen werden. Falls ein oder mehrere Psychopharmaka verabreicht werden, die als Verursacher eines RLS beschrieben sind, sollte – insbesondere bei einem rezenten Medikationsbeginn – bei Möglichkeit ein Absetzversuch unternommen werden. Diejenigen Psychopharmaka, die für die Entstehung eines medikamentös induzierten RLS laut Literatur infrage kommen, sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Periodic Limb Movement Syndrom

Beim Periodic Limb Movement Syndrom (PLMS, PLMD) handelt es sich um eine eigenständige Schlafstörung, die mit dem RLS-Syndrom verwandt und mit den gleichen Medikamenten behandelbar ist. Das Krankheitsbild beschreibt das wiederholte Auftreten von jeweils 20 bis 40 Sekunden andauernden Muskelzuckungen an den Beinen, seltener an den Armen, im Schlaf. Die daraus resultierenden wiederholten, kurzen Weckreaktionen sind dem Betroffenen oftmals gar nicht bewusst. Die signifikante Reduktion der Tiefschlafphasen führt zu einer erheblichen Tagesmüdigkeit als Kernsymptom. Eine genaue Diagnostik und Therapieempfehlung kann nur in einem anerkannten Schlaflabor erfolgen.

Therapieempfehlungen

Wenn RLS oder PLMS vorliegen und die Symptome trotz des Neuroleptika- oder Antidepressiva-Absetzens und des Ausschlusses aller sekundärer Ursachen persistieren, ist eine dopaminerge Therapie indiziert. Bei einer Kontraindikation für Dopaminagonisten (z.B. bei einer psychotischen Störung) kommt Gabapentin als einzige Substanz mit Evidenzgrad A laut der „European Federation of Neurological Sciences“ (EFNS) infrage, während die Wirksamkeit von Valproat, Carbamazepin, Clonidin und Oxycodon den Evidenzgrad B aufweist. Wenn ein Antipsychotikum dringend indiziert und wirksam ist, aber gleichzeitig RLS oder Akathisie besteht, könnte in der klinischen Tätigkeit die Verordnung von Gabapentin neben dem möglichst niedrig dosierten Antipsychotikum hilfreich sein. Dies wird bis dato in der wissenschaftlichen Literatur aber nur durch einen Fallbericht gestützt.

Zusammenfassung

In dem vorgestellten Fall wurde ein sekundäres Restless-Legs-Syndrom dargestellt, das auf einer Kombinationsbehandlung mit Mirtazapin und Quetiapin beruhte und nach Absetzen von Quetiapin rasch sistierte. Es muss von einer synergistischen Wirkung der pathogenetischen Mechanismen beider Substanzen in der Entstehung des Syndroms ausgegangen werden. Ein gleichzeitig bestehender Eisenmangel kann zur Entstehung des Syndroms ebenfalls beigetragen haben. Der Fall demonstriert, dass eine sorgfältige Differenzialdiagnose von mit Unruhe und Parästhesien einhergehenden Bewegungsstörungen unabdingbar ist. Ein medikamentös induziertes RLS ist ein häufiges Symptom und sollte bei Schlafstörungen und nächtlichen Unruhezuständen bei Patienten mit einer psychopharmakologischen Therapie differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Konstantinos Papageorgiou,
Dr. Anastasios Konstantinidis,
Dr. Martin Fink,
Univ.-Prof.
Dr. Richard Frey,
o. Univ.-Prof.
Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie,
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien

10 Jahre ÖAMSP



Arzneimittelsicherheit
in der österreichischen
Psychiatrie

Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika

Als Nebenwirkung klassischer Antipsychotika sind die Hyperprolaktinämie und ihre Folgen bereits seit Langem bekannt. Aber auch unter den atypischen Antipsychotika gibt es Substanzen, die Galaktorrhoe, Amenorrhoe und Hypogonadismus begünstigen.

Von Dr. Helmut Renger und Univ.-Prof.DDr.Michael Lehofer

I Ein 41-jähriger Mann mit der Vor-diagnose einer paranoiden Schizophrenie kommt in akut psychotischem Zustand zur Aufnahme: Zeitweise ist er mutistisch, dann lacht er ohne äußerlich ersichtlichen Grund, dann wieder macht er vage Andeutungen, dass sich nun alles zeigen und ergeben werde, um gleich darauf wieder in unerreichbares Schweigen zu versinken.

Ein Sozialpädagoge, der ihn betreut, erzählt am Telefon, dass der Patient wegen Libidoverlust und Impotenz vor drei Wochen an der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik gewesen sei. Bei in einem MR beschriebenen Mikroadenom und erhöhtem Serumprolaktinspiegel habe der Patient auf Empfehlung der Endokrinologen Amisulprid, das er bis dahin in der Dosis von 300mg täglich genommen habe, abgesetzt. Es sei geplant gewesen, in einer Woche neuerlich den Prolaktinspiegel zu bestimmen, um abzuklären, ob die Erhöhung des Prolaktinspiegels und das Mikroadenom durch Amisulprid bedingt wären.

Zum Aufnahmezeitpunkt ist das Prolaktin im Serum grenzwertig erhöht, zwei Wochen später befindet sich der Wert im Normbereich. In einem neuerlichen MR des Schädels, diesmal unter besonderer Berücksichtigung der Hypophyse, findet sich kein Hinweis auf ein Mikroadenom. Der Patient wird mit Clozapin und Aripiprazol weiterbehandelt, es kommt zu einer Rückbildung der psychotischen Symptomatik und zu einer Besserung der Libido und der sexuellen Dysfunktion.

Verursachende Medikamente

Die Prolaktinsekretion wird tonisch durch Dopamin inhibiert, das aus tuberoinfundibulären Neuronen freigesetzt wird. Strukturelle (z.B. Tumore) und funktionelle (v.a. Medikamente) Störungen dieses Mechanismus können zu erhöhten Prolaktinspiegeln führen. Neben Antipsychotika zeigen – wenn auch seltener und meist in geringerem Ausmaß – Antidepressiva, periphere Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Metoclopramid), Opiate, Kokain, Östrogene, Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Zidovudin), H2-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren und kardiovaskuläre Medikamente (Verapamil, Methyldopa) diese Nebenwirkung.

Als Nebenwirkung klassischer Antipsychotika sind die Hyperprolaktinämie und deren häufigste Folgen (Galaktorrhoe, Amenorrhoe, männlicher und weiblicher Hypogonadismus) bereits seit Langem bekannt. (Beaumont et al., 1974). Bei den atypischen Antipsychotika ist die Situation etwas anders: Während eine Hyperprolaktinämie unter einer Medikation mit Amisulprid oder Risperidon häufig auftritt (70 bis 100 Prozent), ist sie bei Quetiapin und Olanzapin selten (8 bis 29 Prozent) und wurde bei Clozapin und Aripiprazol bisher nie beschrieben (Meltzer et al., 1979; Bushe et al., 2002; Volavka et al., 2004; Inoue et al., 1998; Hirose et al., 2004; Liebermann et al., 2004; Lee et al., 1995).

Die Häufigkeit und das Ausmaß der Erhöhung des Serumprolaktins variieren interindividuell sowie auch geschlechtsabhängig sehr stark, wobei Frauen deutlich stärker als Männer

betroffen sind. Erhöhungen des Prolaktinspiegels um das mehr als Zweifache bis Dreifache sind bei Männern die Ausnahme, bei Frauen jedoch häufig (Bushe et al., 2008; Melkersen et al., 2005). Eine Pharmakovigilanzstudie der FDA zeigte ein um das 19-Fache erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prolaktinoms unter Risperidon (Szarfman et al., 2006), was jedoch vor dem Hintergrund einer sehr geringen Häufigkeit dieses Tumors gesehen werden muss (3,3/100.000, Center for Disease Control and Prevention, USA 2009).

Symptome und Folgen

Einige Patienten mit einer Hyperprolaktinämie bleiben asymptomatisch, viele jedoch zeigen Symptome wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Hypogonadismus, der zu sexueller und reproduktiver Dysfunktion führt, sowie auf lange Sicht eine Osteoporose.

Die Sorge, dass Brustkrebs häufiger auftreten könne, dürfte unbegründet sein: In einer Studie mit 2.000 Frauen mit einer Schizophreniediagnose wurde ein etwas verringertes Brustkrebsrisiko beschrieben als in der Allgemeinbevölkerung (Barak et al., 2008); die Assoziation zwischen erhöhten Prolaktinspiegeln und Brustkrebs konnte auch für die nicht psychiatrisch erkrankte Bevölkerung nicht bewiesen werden.

Eine Hyperprolaktinämie reduziert die pulsatorische Ausschüttung von Gonadotropin Releasing Faktor, was wiederum zu reduzierter Ausschüttung von Gonadotropin und schließlich von Sexualsteroiden führt. Der Hypogonadismus zeigt sich klinisch



laktinämie und Normalisierung der Menses zumindest teilweise zurückbildet (Klibanski et al., 1986; Greenspan et al., 1989; O'Keane et al., 2008). Eine knochenerhaltende Medikation führt, auch wenn diese eine Hormonersatztherapie inkludiert, bei fortbestehender Hyperprolaktinämie nicht zu einer Verbesserung der Mineralisation (Meany et al., 2007).

Management

Frighi (2010) schlägt zum Management einer Hyperprolaktinämie Folgendes vor: Vor dem Beginn einer Medikation mit Antipsychotika sollte eine Baseline-Bestimmung des Prolaktins erfolgen. Kontrollen seien erst nach vier Monaten angezeigt, da es so lange dauere, bis sich passager erhöhte Prolaktinspiegel stabilisiert haben (Brown et al., 1981). Bei Patienten, die schon lange Antipsychotika einnehmen, sollte der Prolaktinspiegel bestimmt werden, wenn eine Hyperprolaktinämie annehmbar ist, also bei prämenopausalen Frauen und Männern, die Symptome eines Hypogonadismus zeigen, sowie bei postmenopausalen Frauen, die in der Prämenopause solche Symptome hatten. Molich (2005) empfiehlt zur Verifizierung einer iatrogenen Genese eines Anstiegs des Prolaktinspiegels ein vorübergehendes Absetzen der Medikation, da sich zumindest bei Phenotiazinen die Prolaktinspiegel nach drei bis vier Tagen normalisieren (Meltzer 1976). Ein solcher Absetzversuch müsse natürlich, wie auch eine vorübergehende Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum, vorsichtig erfolgen.

Umstellung erwägen

Eine Behandlung sollte nur erfolgen, wenn eine Hyperprolaktinämie klinisch bedeutsam ist, wenn der Patient symptomatisch oder biochemisch hypogonadal ist. Eine sehr erfolgreiche Behandlungsstrategie sei eine Umstellung auf Aripiprazol oder eine zusätzlich Gabe dieses Antipsychotikums. Es gibt Hinweise darauf, dass Aripiprazol den Prolaktinspiegel normalisiert (Byerly et al., 2009; Shim et al., 2007; Lu et al., 2008) und zu einer Größenreduktion von Risperidon-assoziierten Prolaktinomen führt (Freeman et al., 2007). Eine additive Behandlung mit Aripiprazol wurde in mehreren Studien gut vertragen (Byerly et al., 2009; Henderson et al., 2006). Allerdings ist ein Fall bekannt, in dem eine Zugabe von Aripiprazol

zu Amisulprid zu einer Verschlechterung der Psychose führte (Adan-Manes et al., 2009).

Die Guidelines der Britischen Gesellschaft für Pharmakotherapie (2011) empfehlen im Gegensatz zu Frighi kein spezielles Antipsychotikum. Sie raten allgemein zur Vorsicht bei einer Umstellung der Medikation und geben zu bedenken, dass erhöhte Prolaktinspiegel auch genetisch oder durch die schizophrene Erkrankung selbst bedingt sein können (Buchanan et al., 2010; Henderson and Doraiswamy, 2008; Aston et al., 2010; Houston et al., 2010).

Dopaminerge Pharmaka, die üblicherweise zur Behandlung einer Hyperprolaktinämie eingesetzt werden, sollten wegen ihres Potenzials, psychotische Symptome zu induzieren, eher vermieden werden (Chang et al., Gen 2008; Dorevitch et al., 1991). Es existieren allerdings auch mehrere Serien – mit allerdings kleinen Fallzahlen –, bei denen durch die Gabe von Bromocriptin und teilweise Cabergolin die Hyperprolaktinämie teilweise und die Zielsymptomatik deutlich gebessert werden konnte. Nur in einem Fall kam es zu einer Verschlechterung der psychiatrischen Symptomatik (Beaumont et al., 1975; Cohen et al., 1985; Smith et al., 1992; Tollin et al., 2000; Cavallero et al., 2004).

Auf Osteoporose achten

Eine Behandlung einer Hyperprolaktinämie sollte nur bei Patienten erfolgen, deren gonadale Funktion wiederhergestellt werden kann, also bei Männern und prämenopausalen Frauen. Bei Patienten, von denen man weiß oder annimmt, dass sie lange Zeit einen erhöhten Prolaktinspiegel hatten, sollte eine Messung der Knochendichte erfolgen, da sie eine Osteoporose entwickelt haben könnten. Wenn eine solche nachgewiesen wird, sollte eine entsprechende Behandlung erfolgen. Die Prolaktinsekretion erfolgt rhythmisch mit einem Maximum nachts, allerdings befinden sich die Schwankungen im Normbereich, sodass ein erhöhter Prolaktinspiegel nicht auf den zirkadianen Rhythmus zurückgeführt werden kann; allerdings sollte die Blutabnahme vor der Medikamenteneinnahme erfolgen, da auch Medikamente, die selten zu dauerhaften Erhöhungen des Prolaktinspiegels führen, eine vorübergehende Erhöhung zeitigen können (z.B. Clozapin). **I**

durch gestörte Sexualfunktion (erektile, ejakulatorische und orgasmische Dysfunktion mit oder ohne Libidoverminderung), Unfruchtbarkeit, unregelmäßiger oder fehlender Menses und erniedrigten Östradiolspiegeln bei Frauen und Testosteronspiegeln bei Männern. Gelegentlich zeigen Männer eine Gynäkomastie, nicht als Folge der Hyperprolaktinämie, sondern des erniedrigten Testosteron/Östradiol-Verhältnisses.

Durch Hyperprolaktinämie induzierter Hypogonadismus induziert wie jeder Hypogonadismus eine Demineralisierung der Knochen (Klibanski et al., 1980; Greenspan et al., 1984), die sich bei Behandlung der Hyperpro-

*Dr. Helmut Renger
Univ.-Prof.DDr.
Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz*

Impotenz unter SSRIs vermeiden



Obwohl SSRIs zu den gut verträglichen Medikamenten gehören, findet sich doch bei genauerer Betrachtung eine Reihe von teils belastenden Nebenwirkungen.

Von Dr. Helmut Renger und Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

Ein 47-jähriger Patient wird wegen Panikattacken und konsekutiv reaktiv depressivem Zustandsbild stationär aufgenommen. Er berichtet, vor fünf Jahren bereits einmal wegen dieser Symptomatik stationär gewesen zu sein, damals sei es ihm mit einer Medikation mit Sertralin (50mg) und Quetiapin (100mg) rasch besser gegangen. Als einzige Nebenwirkung habe sich eine Impotenz eingestellt, diese habe ihn damals, da er keine Partnerin gehabt habe, nicht gestört. Er habe die Medikation bis vor drei Monaten unverändert eingenommen, die Stimmung sei stabil gewesen, und es seien keine Panikattacken aufgetreten. Dann habe er eine neue Freundin gefunden, und die Medikation sei, um die nun doch störende Impotenz zu beheben, auf Aripiprazol (10mg) und Milnacipran (100mg) umgestellt worden. Dies erwies sich insofern ungünstig, als sich die Impotenz nicht besserte und neuerlich die zur Aufnahme führende Symptomatik auftrat. Da der Patient sehr litt und sich Sertralin und Quetiapin bereits einmal als hilfreich erwiesen hatten, wurde erneut mit dieser Kombination behandelt. Es kam wieder zu einer raschen Rückbildung der Symptomatik, es persistierte jedoch (erwartungsgemäß) die Impotenz. Nach einer Phase der Stabilisierung wurde deshalb Sertralin schrittweise durch Tianeptin ersetzt. In der Folge kam es zu keinen neuen Panikattacken, und die Potenz besserte sich soweit, dass der Patient sie als ausreichend erlebte. Obwohl SSRIs zu gut verträglichen Medikamenten gehören, finden sich

doch bei genauerer Betrachtung eine Reihe von teils belastenden Nebenwirkungen; in einer Studie von Hu et al. (2008) berichteten 86 Prozent von 401 Patienten von zumindest einer Nebenwirkung der SSRIs, 55 Prozent hatten mehr als eine Nebenwirkung, 33 Prozent setzten wegen Nebenwirkungen die SSRIs ab.

Störungen der Sexualfunktion sind insofern heikel, als sie seltener spontan berichtet werden: Kelly (2008) berichtet, dass diese spontan nur bei 14 Prozent, bei gezielter Erfassung jedoch von 58 Prozent der Patienten, die SSRIs einnehmen, berichtet wurden.

Diskussion

In der Diskussion des oben beschriebenen Falles sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen: Es wäre natürlich möglich, dass sich die Impotenz unabhängig von Medikamenten entweder im Rahmen des Älterwerdens oder im Rahmen der Angsterkrankung und der Depression eingestellt hat und nur im Nachhinein vom Patienten ein zeitlicher Zusammenhang gesehen wird (obwohl natürlich die Besserung der Impotenz nach Gabe von Tianeptin statt Sertralin dagegen spricht.). Nach Stahl (2004) klagten 50 Prozent der 40- bis 70-Jährigen in den USA über gewisse erektile Probleme (39 Prozent der 40-Jährigen, davon seien fünf Prozent völlig impotent, zwei Drittel der 70-Jährigen, 15 Prozent völlig impotent), dafür gäbe es multiple Gründe: Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus, hormonelle Störungen im Bereich der Geschlechtshormone oder der Thy-

reoidea, vaskuläre Schäden, Drogen/Medikamente/Nikotin, Erkrankungen der Geschlechtsorgane, psychologische/psychiatrische Erkrankungen. Sexuelle Dysfunktion bei Patienten mit unipolarer Depression werden je nach Studie mit einer Häufigkeit zwischen 25 und 47 Prozent (Casper 1985, Baldwin 1996) berichtet.

In diesem Artikel werden die psychologischen Gesichtspunkte, die zu Sexualstörungen führen oder diese aufrechterhalten können, bewusst ausgeklammert, und es wird auf die mögliche Verursachung dieser Störungen durch SSRIs genauer eingegangen.

Mögliche Ursachen

Dafür ist es interessant, die Einteilung der Sexualität in die Aspekte von Libido, Arousal und Orgasmus (Kaplan, 1974) zu verwenden. Nach Stahl (2004) wird die Libido auf neurobiologischer Ebene durch dopaminerge Bahnen mesolimbischer Regionen gebahnt und auf den noch wenig ver-

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich. Im Rahmen dieser Beiträge sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen PatientInnen präsentiert werden.



standenen Prolaktineinfluss reduziert. In der Arousalphase/bei der Erektion wirken Acetylcholin und NO stimulierend. NO wird durch die NO-Synthetase gebildet und führt über Aktivierung der Guanylzyklase zur Bildung des cGMP. Die Wirkungsweise von Medikamenten wie Viagra beruht auf der Hemmung der Phosphodiesterase, die cGMP abbaut. SSRIs dürften einen hemmenden Einfluss auf die Synthese von NO haben. Orgasmus/Ejakulation wird über 5HT_{2A}-Rezeptoren durch serotonerge Bahnen gehemmt.

Nach Rosen (1999) können SSRIs die Libido, den Arousal/die Erektion und den Orgasmus negativ beeinflussen, am stärksten sei jedoch eine Störung des Orgasmus mit SSRI. Depressionen scheinen hingegen häufiger zu reduzierter Libido (40 bis 50 Prozent) als zu Störungen der Ejakulation oder des Orgasmus (15 bis 20 Prozent) zu führen (Kennedy et al., 1999).

Die vom Patienten geschilderte fehlende Erektionsfähigkeit ist also weder für eine Nebenwirkung von SSRIs noch für eine Begleiterscheinung von Depressionen typisch, sondern häufiger im Zusammenhang mit Gefäßschäden durch Arteriosklerose oder Hypertonie und andere somatische Probleme zu sehen.

Der Versuch einer Umstellung auf Milnacipran erscheint aufgrund des ähnlichen Rezeptorprofils wie Sertralin als wenig nachvollziehbar und brachte auch keine Besserung. Aripiprazol statt Quetiapin zu verwenden, wäre bei einer Störung der Libido in niedriger, die dopaminerge Transmission eher stimulierender Dosierung eventuell sinnvoll. Zumindest gibt es einige Daten, die für den Dopaminreuptakehemmer Bupropion diesbezüglich eine Wirksamkeit nahelegen (Sayuk et al., 2011; Godell et al., 1997; Taylor et al., 2005).

Das am häufigsten bei Störung der Sexualfunktion (meist ohne genaue Differenzierung in die oben beschriebenen Aspekte der Sexualität) als erfolgreich beschriebene Antidepressivum ist der bei uns nicht zugelasse-

nen 5HT₂-Antagonist Nefazodone (Taylor, 2005; Montejo-Gonzalez, 1997). Zur Umstellung auf Tianeptin gibt es wesentlich weniger Literatur; es wird aber zumindest in einer Studie (El-Shafey et al., 2006) gerade bei Depression und erektiler Dysfunktion als wirksam beschrieben.

Neben „Drug holidays“ wurde eine Reihe von Substanzen (Granisetron, Buspiron, Olanzapin, Mirtazapin, Ginko, Yohimbin, Ephedrin und Amantadin) im Zusammenhang mit sexuellen Dysfunktionen untersucht, ohne dass sich eine Überlegenheit gegenüber einer Placebomedikation gezeigt hätte. Am besten untersucht und am wirksamsten bei erektiler Dysfunktion dürften PDE-Inhibitoren sein (Taylor et al., 2005; Ballon et al., 2006), eine zusätzliche Gabe eines solchen Medikaments hätte die Impotenz vielleicht noch besser behandelt, hätte aber den Nachteil einer Erweiterung der bestehenden Polypharmazie mit sich gebracht. █

*Dr. Helmut Renger,
Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz*

Suizidgedanken unter Antidepressivabehandlung

Zwei Fallbeispiele aus Graz berichten von einer erhöhten Suizidalität bei Patientinnen unter Antidepressiva. Lesen Sie dazu einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu diesem brisanten Thema.

Von Dr. Helmut Renger und Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

I Eine 23-jährige Medizinstudentin wurde, nachdem sie sich am linken Unterarm oberflächliche Schnittverletzungen zugefügt hatte, zum ersten Mal an unserer Klinik aufgenommen. Sie berichtete, dass sie schon seit dem Alter von 14 Jahren an Depressionen leiden würde, sie habe sich zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr in Spannungszuständen geritzt; um Narben zu vermeiden, würde sie sich jetzt in Spannungszuständen normalerweise nicht ritzen, sondern kratzen. Sie hätte immer wieder Suizidgedanken gehabt, in den letzten zwei Wochen vor der Aufnahme wären diese jedoch besonders drängend gewesen, zweimal wäre sie mit dem Auto auf einen Baum zugefahren und wäre erst im letzten Augenblick ausgewichen. Dies hätte sie selbst erschreckt, eigentlich wollte sie leben.

Die Patientin selbst führte die Zunahme und den drängenderen Charakter der Suizidgedanken auf die Umstellung der antidepressiven Medikation von Sertralin 100mg/Tag auf Venlafaxin 150mg/Tag zurück, die drei Wochen vor der Aufnahme erfolgt war. Weder die Patientin noch die für die Außenanamnese zugezogene Mutter der Patientin fanden andere Auslöser. Die Patientin berichtete, dass die Stimmung sich unter Venlafaxin et-

was verschlechtert hätte, sie hätte etwas mehr Energie gehabt, die Intensität der Suizidimpulse könnte sie sich durch die Verschlechterung der Stimmung allein nicht erklären.

Venlafaxin wurde an unserer Klinik durch Quetiapin, und als dieses nicht gut vertragen wurde, durch Aripiprazol ersetzt, die Patientin erhielt psychotherapeutische und psychoedukative Behandlung; in den folgenden zwei Wochen stationären Aufenthaltes besserte sich die Stimmung deutlich, die Spannungszustände wurden etwas seltener, es traten keine Suizidimpulse mehr auf.

Ein weiterer Fallbericht

Eine 54-jährige Patientin kam ohne Begleitung an unsere Klinik. Sie berichtete über Ein- und Durchschlafstörungen, die seit einem Monat bestehen würden und durch Lendenwirbelsäulen-(LWS)-Schmerzen bei einem Bandscheibenvorfall in der LWS ausgelöst würden. Wegen der Schlafstörungen und als adjuvante Schmerztherapie war extern vier Tage vor der Aufnahme eine Medikation mit Amitriptylin eingeleitet worden (zwei Tage 25mg abends, zwei Tage 50mg abends). Damit hätte sie gut geschlafen, am Tag vor der Aufnahme und am Aufnahmetag hätte sie jedoch

Suizidgedanken gehabt. Sie hätte solche Gedanken früher nie gehabt, sie wäre auch nicht depressiv. Die Suizidgedanken waren für die Patientin so beängstigend, dass sie auf eigenes Drängen stationär aufgenommen wurde. Amitriptylin wurde durch Trazodon ersetzt, es traten keine Suizidgedanken mehr auf. Die Patientin blieb drei Tage stationär, in dieser Zeit fiel weder in der klinischen Beobachtung noch in den psychiatrischen Explorationen eine depressive Symptomatik auf; die LWS-Schmerzen waren durch NSAR und Physiotherapie beherrschbar.

Beide Patientinnen schrieben ihre Suizidgedanken beziehungsweise -impulse der antidepressiven Medikation zu. Wieweit die Medikation tatsächlich und allein schuld war, ist natürlich kaum zu entscheiden. Die behandelnden Ärzte und Psychologen stimmten nach ihrer – vor allem bei der ersten Patientin ausführlichen – Exploration den Patientinnen in ihrer Bewertung zu.

Die Studienlage

1990 beschrieben Teicher et al. sechs depressive Patienten, die unter Behandlung mit Fluoxetin Suizidgedanken entwickelten. 2003 ergab eine plazebokontrollierte Studie eine Zu-

nahme von suizidalem Verhalten bei Kindern, die mit Paroxetin behandelt wurden (Glaxo Smith Kline: Paroxetine and pediatric and adolescent clinical trial data). Darauf folgte 2004 durch die FDA eine Black-Box-Warnung vor dem Gebrauch von Antidepressiva bei Kindern und Adoleszenten.

Der Frage nach einer potenziell erhöhten Suizidalität nach der Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und trizyklischen Antidepressiva (TZAs) wurde in der Folge mit drei Arten von Studien nachgegangen:

RCTs und Metaanalysen

Diese haben eine hohe statistische Aussagekraft, sie wurden aber nicht zur Entdeckung von Suizidalität entworfen, sondern um die Effektivität gegen depressive Kernsymptomatik zu messen. Patienten mit einer hohen Suizidalität werden oft ausgeschlossen, was die Repräsentativität für die Allgemeinbevölkerung deutlich reduzieren kann. Besonders RCTs haben wegen der geringen Rate an Suiziden bezüglich Suizidalität wenig statistische Power. Nach den Metaanalysen von Fergusson et al. (2005) sowie Gunell et al. (2005) scheinen Suizidgedanken und suizidales Verhalten während der Einnahme von SSRIs häufiger vorzukommen, ohne dass eine Aussage über eine eventuelle Zunahme von Suiziden möglich wäre. Fergusson et al. fanden hinsichtlich des Suizidrisikos keinen Unterschied zwischen SSRIs und TZAs.

Eine FDA-Review aus dem Jahr 2008, die 372 plazebokontrollierte Studien mit beinahe 100.000 Patienten inkludierte, kam zu folgenden Ergebnissen: Bei Betrachtung aller Altersgruppen gemeinsam bestehe keine statistische Evidenz, dass SSRIs und verwandte Antidepressiva bei Menschen mit Major Depression oder anderen psychiatrischen Erkrankungen das Risiko von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken erhöhen. In der jüngsten Subgruppe, bei den 18- bis 24-Jährigen, sei jedoch die Odds Ratio für Suizidalität in ähnlichem Maße wie bei Kindern und Jugendlichen erhöht.

Das bekanntermaßen erhöhte Kurzzeitrisko für Suizidalität in der Folge einer Einnahme von Antidepressiva bei pädiatrischen Patienten schein bis zum Alter von 25 Jahren zu bestehen. Bei Patienten, die älter als 30 Jahre sind, begannen Antidepressiva einen protektiven Effekt zu zeigen. Die-

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. **Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich.**

Im Rahmen dieser und auch der nächsten Ausgaben werden interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen Patienten präsentiert.

ser sei bei den über 65-Jährigen am deutlichsten. Trotzdem könne auch bei älteren Erwachsenen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass SSRIs die Wahrscheinlichkeit von suizidalem Verhalten und von Suizidgedanken erhöhen. Diese Ergebnisse führten zu Empfehlungen, entsprechende Warnungen in die Fachinformationen und Patientenblätter der Antidepressiva aufzunehmen.

Observationsstudien

Mithilfe von Ergebnissen aus Datenbanken werden Verbindungen zwischen dem Suizidrisiko und dem SSRIs-Gebrauch gesucht. Hierbei werden viel mehr Suizide als in RCTs und Metaanalysen und die im klinischen Alltag gesehenen Patienten erfasst. Allerdings bestehen einige methodische Schwierigkeiten, die die Ergebnisse von Observationsstudien mit Vorsicht betrachten lassen. So besteht insofern ein Selektionsbias, als Patienten mit höherem Suizidrisiko häufiger SSRIs verschrieben bekommen, weil sie bei Suizidversuchen weniger toxisch als TZAs sind (Didham et al. 2005).

Während einige Observationsstudien eine Zunahme von suizidalem Verhalten in der ersten Woche einer antidepressiven Behandlung fanden (Jick et al. 2004, Simon et al. 2006, Tiihonen et al. 2006), sahen andere einen solchen Zusammenhang nicht (Olson and Marcus 2008). Gibbons et al. (2007) und Simon et al. (2006) untersuchten die Suizidalität vor der Behandlung mit einem Antidepressivum und fanden, dass diese im Monat vor dem Behandlungsbeginn am höchsten sei und dann nach Behandlungsanfang signifikant sinke. Wie auch Martinez et al. (2005) beschrieben sie keinen Unterschied zwischen SSRIs und TZAs

bezüglich des Risikoprofils. Barbu et al. (2009) schrieben für die WHO einen Review über Observationsstudien zum Thema Antidepressiva und Suizidalität, bei dem 200.000 Patienten erfasst wurden. Die Observationsstudien verglichen Suizide und Suizidversuche von depressiven Menschen mit und ohne antidepressive Medikation. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass SSRIs das Suizidrisiko bei Erwachsenen um über 40 Prozent verringern, jedoch bei Adoleszenten fast verdoppeln. Die Erhöhung des Suizidrisikos für Adoleszente sei bei Paroxetin und Venlafaxin besonders stark ausgeprägt.

Epidemiologische Studien

Epidemiologische Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von SSRIs und der Sterblichkeit einer Bevölkerung durch Suizid. Es werden nur Suizide und keine Suizidversuche oder -gedanken erfasst, andere Ursachen für Suizide wie Komorbiditäten oder soziale Schwierigkeiten werden nicht berücksichtigt und können das Ergebnis verfälschen. Studien aus Skandinavien (Carlsten et al. 2001, Ohberg et al. 1998), Ungarn (Rihmer 2003), Australien (Hallet et al. 2003) und den USA (Gibbons et al. 2005, Grunebaum et al. 2004) beschreiben eine Abnahme des Suizidrisikos in Korrelation mit der Zunahme der Verschreibungen von SSRIs. Studien aus Italien (Barbu et al. 1999) und Island (Helgason et al. 2004) fanden diesen Zusammenhang nicht. Eine Studie (Gibbons et al. 2007) beschreibt ein Sinken der Verschreibungen von Antidepressiva seit der FDA-Warnung 2004 und sieht einen Zusammenhang zu einer im Zeitraum 2003 bis 2005 erfolgten Zunahme von Suiziden.

Zusammenfassung

Während RCTs und Metaanalysen verstärkt das durch Antidepressiva potenziell erhöhte Suizidrisiko betonen, beschreiben Observationsstudien und epidemiologische Studien vermehrt die suizidpräventive Wirkung der Medikation. Alle Autoren warnen davor, aus Angst vor einer potenziellen Erhöhung des Suizidrisikos auf eine adäquate antidepressive Medikation zu verzichten; es wird jedoch geraten, die Patienten vor allem in den ersten Wochen der Behandlung ausreichend bezüglich potenzieller Suizidalität zu untersuchen. **I**

Literatur bei den Autoren



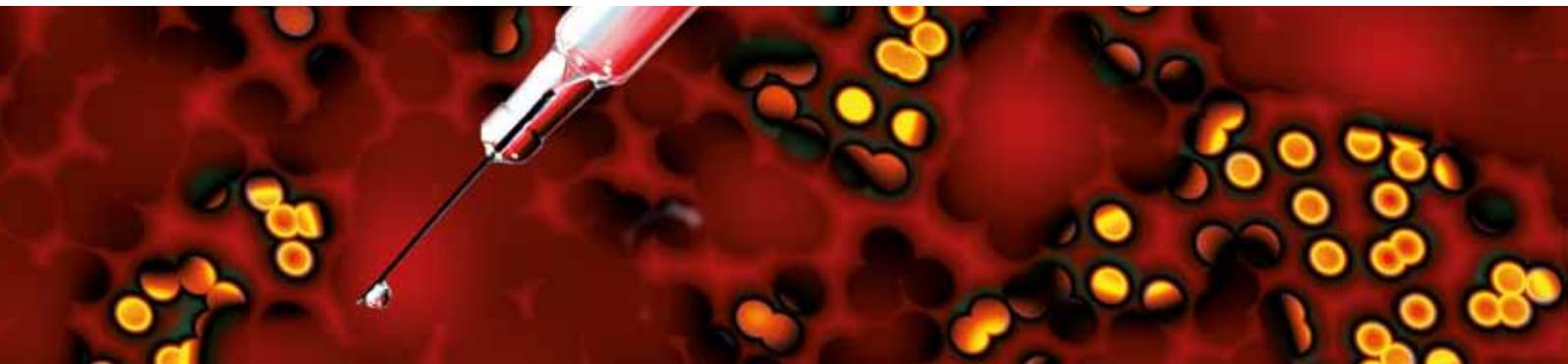
Dr. Helmut Renger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz



Serotoninsyndrom unter Kombination mit Venlafaxin und Fluoxetin

Ein Bericht aus Oberösterreich beschreibt den Fall einer Patientin, die auf Venlafaxin, Fluoxetin und Aripiprazol eingestellt war. Bei der Bestimmung der Serumspiegel zeigten die Ergebnisse viel zu hohe Konzentrationen.

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger und Dr. Regina Werl



■ Eine 22-jährige Patientin wurde unter der Diagnose einer depressiven Episode und kombinierter Persönlichkeitsstörung aufgenommen. Die depressive Symptomatik bestand seit mehreren Monaten, in den letzten Wochen waren überdies Flashbacks traumatischer Kindheitserinnerungen, Ängste mit sozialem Rückzug und Schlafstörungen verstärkt aufgetreten. Zudem berichtete sie auch über mehrere Stunden lang dauernde Zustände, bei denen sie sich „schlecht fühle“, heftige Angst, Beklemmungsgefühle und intensive Weinattacken habe. Diese traten vor

allem nachts auf und führten zur mehrfachen Konsultation des ärztlichen Notdienstes. Als störend in ihren Alltagstätigkeiten empfand sie einen feinschlägigen Tremor der Hände, der sich ebenfalls in den letzten vier Wochen vor der Aufnahme entwickelt hat.

Serumspiegelbestimmung

Medikamentös war die Patientin bei der Aufnahme auf Venlafaxin 300mg und Fluoxetin 60mg eingestellt. Mit Venlafaxin war sie in dieser Dosierung seit 15 Monaten behandelt worden, vor einem Jahr wurde Fluoxetin 20mg hinzugefügt und allmählich gesteigert, zuletzt vor zwei Monaten auf 60mg. Zwei Monate vor der Aufnahme erhielt sie noch zusätzlich Aripiprazol 10mg. Bezüglich der Medikamenteneinnahme war sie compliant. Es wurden die Serumspiegel der Medikamente bestimmt, die folgendes Ergebnis zeigten:

- Venlafaxin: 1.618ng/ml (orientierender therapeutischer Bereich 200–400ng/ml)
- Fluoxetin (+Norfluoxetin): 1.013ng/ml (orientierender therapeutischer Bereich 120–300ng/ml)

Die übrigen somatischen Untersuchungsbefunde waren, abgesehen

von einer Sinustachykardie von 120/min im EKG (bei normaler Qtc-Zeit) unauffällig.

Da die Medikamentenspiegel in verschiedenen Labors bestimmt wurden, langten sie zeitversetzt ein, was dazu führte, dass zunächst die Medikation mit Venlafaxin und mit einer Verzögerung von einer Woche auch von Fluoxetin abgesetzt wurde. Die weitere Entwicklung der Serumspiegel ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die Patientin hatte auch während der ersten beiden Wochen des Spitalsaufenthalts wiederholt die oben beschriebenen nächtlichen Angstzustände, die eine massive parenterale Sedierung notwendig machten. Im weiteren Verlauf wurden diese Ereignisse seltener und verschwanden schließlich ganz. Der Tremor war ca. zehn Tage nach Absetzen von Venlafaxin verschwunden.

Diskussion

Die Kombination von Fluoxetin mit Venlafaxin wird allgemein für wenig sinnvoll gehalten und kommt daher selten vor. Bei unserer Patientin sind beide Substanzen bis an die Obergrenze ihres Dosisbereichs dosiert worden, was dazu geführt hat, dass die Serumspiegel beider Substanzen massiv erhöht waren.

Fallbeispiele von der ÖAMSP

Die ÖAMSP (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ist eine wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im stationären psychiatrischen Bereich zu erfassen. Eines ihrer Hauptanliegen besteht dabei in der Erhöhung des Pharmakovigilanz-Bewusstseins in der Psychopharmakotherapie in Österreich. Im Rahmen dieser und der nächsten Ausgaben sollen interessante Fallbeispiele, aber auch relevante Daten aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und Pharmakotherapie bei stationären psychiatrischen PatientInnen präsentiert werden.

Tabelle 1

Verlauf von Dosis und Serumspiegeln

Tag	0	1	7	14
Venlafaxin				
Dosis (mg)	300	0	0	0
Venlafaxin Serumspiegel (ng/ml)	1.618		443	93
O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) Serumspiegel (ng/ml)	<100		<100	<100
Fluoxetin				
Dosis (mg)	60	60	0	0
Fluoxetin plus Norfluoxetin Serumspiegel (ng/ml)	1.014			438
Fluoxetin Serumspiegel (ng/ml)	669			178
Norfluoxetin Serumspiegel (ng/ml)	345			260

Dafür ist sicherlich eine Interaktion zwischen den beiden Substanzen verantwortlich (Tabelle 2). Venlafaxin und Fluoxetin werden beide über das Cytochrom-P450-System abgebaut, und haben ihrerseits auch einen hemmenden Einfluss auf diese Enzyme. Venlafaxin wird durch 2D6 zum aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) abgebaut. Venlafaxin hat eine Halbwertszeit von vier Stunden, ODV von zehn Stunden (Thase and Sloan, 2009). Venlafaxin selbst hat einen leicht hemmenden Effekt auf 2D6, weist jedoch eine lineare Kinetik auf (Thase and Sloan, 2009).

Fluoxetin wird über verschiedene CYP-Enzyme zu Norfluoxetin abgebaut und hat seinerseits wieder unterschiedlich starke hemmende Wirkungen auf verschiedene CYP-Enzyme – Fluoxetin ausgeprägt auf 2D6 und Norfluoxetin vor auch auf 3D4. Die Halbwertszeiten betragen vier bis sechs Tage für Fluoxetin und vier bis 16 Tage für Norfluoxetin (Zahajszky et al., 2009). Da Fluoxetin durch den stark hemmenden Effekt auf 2D6 den eigenen Abbau hemmt, ist die Kinetik nicht linear (Benkert and Hippus, 2009). Fluoxetin scheint als potenter Hemmer von 2D6 den Abbau von Venlafaxin zu ODV massiv gehemmt zu haben, wofür der exzessiv hohe Spiegel von Venlafaxin und der mit unseren analytischen Methoden nicht messbar niedrige Spiegel von ODV sprechen. Normalerweise liegt letzterer höher als der der Muttersubstanz (Thase and Sloan, 2009). Wenn man die Halbwertszeit für Venlafaxin mit vier Stunden ansetzt, so müsste bei einem ungestörten Abbau Venlafaxin nach ca. drei Tagen vollständig eliminiert sein – tatsächlich ließ sich nach 14 Tagen noch immer ein deutlich messbarer Serumspiegel nachweisen, was höchstwahrscheinlich auf den noch immer vorhandenen hemmenden Effekt von Fluoxetin zurückzuführen ist. Für die hohen Spiegel von Fluoxetin dürfte vor allem die hohe Dosierung ausschlaggebend gewesen sein, verstärkt durch die mit der Autoinhibition verbundenen nicht linearen Pharmakokinetik (Benkert and Hippus, 2009). Die Spiegel von Aripiprazol sind nicht bestimmt worden. Da Aripiprazol ebenfalls über 2D6 und 3A4 abgebaut wird, wäre zu erwarten, dass auch hier die Spiegel erhöht waren. Hemmende Einflüsse auf das CYP-450-System sind von Aripiprazol jedoch nicht zu erwarten.

Tabelle 2

Metabolisierung durch CYP-P450-Enzyme

	Metabolisiert durch	Hemmung von
Fluoxetin	2C9, 2C19, 2D6, 3A4	1A2 ^c , 2B6 ^b , 2C9 ^b , 2C19 ^b , 2D6 ^b , 3A4 ^b
Venlafaxin	2D6,	2D6 ^c
Aripiprazol	2D6, 3A4	Keine bekannt

Metabolisierung durch CYP-P450-Enzyme, hemmende Einflüsse auf diese (a stark; b mittel; c gering); nach Cozza et al. 2003

Erstaunlich ist, dass die Patientin trotz der massiv erhöhten Serumspiegel nur sehr diskrete Zeichen einer Intoxikation hatte. An sich wären in diesem Falle die Symptome eines Serotoninsyndroms zu erwarten (Birmes et al., 2003, Boyer and Shannon, 2005, Ener et al., 2003):

- Psychische Symptome: Unruhe, Schlaflosigkeit, gehobene Stimmung, Verwirrtheit, Bewusstseins-trübung, Koma
- Neurologische Symptome: Tremor, Myokloni, Reflexsteigerung, Tonus-erhöhung, Koordinationsstörungen
- Autonome Symptome: Schwitzen, Fieber, Tachykardie, Blutdruckver-änderungen, Durchfälle, Mydriasis

Serotoninsyndrom-Spektrum

Der Ausdruck Serotoninsyndrom kann Verwirrung stiften, weil er ein Kontinuum von Symptomen beschreibt (Birmes et al., 2003; Boyer and Shannon, 2005) und von minimaler Ausprägung bis zu lebensbedrohlichen Zuständen reichen kann. Das Syndrom war bei unserer Patientin jedenfalls nur in geringer Ausprägung vorhanden und war überdies von ihrer Krankheitssymptomatik nur unscharf abzugrenzen: Am deutlichsten konnte der Tremor festgestellt werden; Unruhe, Agitation, Schlafstörungen mit nächtlichen intensiven Angstattacken könnten zwar nachträglich zumindest zum Teil auf die Intoxikation zurückgeführt werden, passten aber auch gut in das allgemeine Störungsbild der Patientin. Ein interessanter Aspekt dieses Falles liegt auch darin, dass möglicherweise die Medikation mit Aripiprazol für die erstaunlich geringe Symptomatik der Patientin verantwortlich sein könnte: Aripiprazol blockiert mit hoher Affinität den 5HT_{2A}-Rezeptor und ist ein partieller Agonist am 5HT_{1A}-Rezeptor (Sharif and Liberman, 2009). Dies könnte als Schutz vor dem Auftreten eines stärker ausgeprägten Serotoninsyndroms gewirkt haben, wie ja auch andere 5-HT₂-Blocker in dessen Behandlung verwendet werden (Ener et al., 2003).



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Hans Rittmannsberger,
Dr. Regina Werl
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Fazit

Die Kombination von Venlafaxin-Fluoxetin ist nicht sinnvoll, potenziell gefährlich und sollte vermieden werden.

Literatur bei den Autoren



neurosy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Impressum

Verleger, Eigentümer und Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH **DVR-Nr:** 4007613
Verlagsanschrift: 1120 Wien, Grünbergstraße 15/Stiege 1, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50 612,
Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag
Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher
Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau
Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28%; **Unternehmensgegen-**
stand: Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie
sonstigen periodischen Druckschriften **Grundsätze und Ziele:** Fortbildungs- und Informations-
medium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie,
Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und die Mitglieder der ÖGPB
Geschäftsführung: Thomas Zembacher Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. h.c.
mult. Dr. Siegfried Kasper, Dr. Anastasios Konstantinidis Projektverantwortung: Mag. Andrea Budin
Titelbild: Thinkstock **Layout und DTP:** Aladin Chaibi **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz
Auflage: 2.200

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung,
vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein ande-
res Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung
elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.
Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die unterschiedliche geschlechtsspe-
zifische Schreibweise verzichtet. Die gewählte männliche Form ist in diesem Sinne geschlechts-
neutral zu verstehen.