

Parkinsonoide unter Opipramol – kommt dem Dopamin-antagonistischen Effekt klinische Relevanz zu?

Verena Rozanski, Haag i. OB, Gerd Laux, Soyen, und Johannes Schwarz, Haag i.OB/Waldkraiburg

Parkinsonoide als medikamentös induzierte und somit sekundäre Parkinson-Syndrome sind beschrieben für Antipsychotika (Neuroleptika), Calciumkanalblocker und Magen-Darm-Präparate. In diesem Artikel präsentieren wir zehn Patienten aus unserer Klinik für Bewegungsstörungen mit Opipramol-induziertem Parkinsonismus. Die Symptome remittierten komplett nach Absetzen der Substanz, assoziierte Risikofaktoren waren höheres Alter, höhere Dosis und Vorliegen einer kortikalen Atrophie. Für diese sehr häufig verordnete Substanz ist bislang kein Auftreten von Parkinsonoiden beschrieben. Mit dieser Fallsammlung wollen wir darauf hinweisen, bei der Verordnung auf Parkinsonoide zu achten. Der Einsatz der Substanz sollte unseres Erachtens angesichts der wenig bekannten, jedoch klinisch beeinträchtigenden Nebenwirkungen kritischer erfolgen.

Schlüsselwörter: Opipramol, Parkinsonoid, Dopamin-Antagonismus

Psychopharmakotherapie 2020;27:195–8.

Ein medikamentös induziertes Parkinsonoid stellt nach den neurodegenerativen Prozessen die zweithäufigste Ursache unter den Parkinson-Syndromen dar [5]. Die Prävalenzangaben variieren zwischen 8 % und 33 % in Abhängigkeit der untersuchten Bevölkerungsgruppe [3]. Klinisch lassen sich das idiopathische und medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom nur schwer voneinander unterscheiden, was zu Fehldiagnosen führen kann [12, 14]. Klinische Kriterien, die die Verdachtsdiagnose eines medikamentös induzierten Parkinsonoids unterstützen, umfassen: 1) Symptombeginn im Anschluss an eine Behandlung mit einem Dopamin-Antagonisten, 2) Fehlen der Symptome vor dem Beginn der Medikation und 3) Symptomremission nach Absetzen der Medikation [12].

Medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome traten erstmals auf nach der Einführung von Neuroleptika zur Behandlung von (schizophrenen) Psychosen und/oder psychomotorischer Unruhe. Der Antagonismus an zentralen Dopamin-D₂-Rezeptoren wird für diesen Effekt hauptsächlich verantwortlich gemacht. Mit der Einführung atypischer Neuroleptika, die eine geringere Affinität zu den D₂-Rezeptoren aufweisen, ging die Inzidenz der medikamentös induzierten Parkinson-Syndrome deutlich zurück [12, 13].



The dopamine receptor antagonism of opipramol: Relevance to parkinsonism?

Drug-induced parkinsonism (DIP) represents the second most-frequent etiology of Parkinson syndromes after neurodegenerative disorders. It has been described mainly for antipsychotics, Ca⁺⁺-channel blockers, antiemetics and gastrointestinal prokinetics. In this article, we present a clinical case series of ten patients, retrieved within our movement disorders hospital, with drug-induced parkinsonism under intake of opipramol. Symptoms completely resolved after drug withdrawal, and associated risk factors were old age, high dosis and presence of cortical atrophy. This frequently prescribed anxiolytic drug has so far not been associated with DIP. Our objective is to raise awareness of DIP as a side effect of opipramol.

Key words: opipramol, parkinsonism, dopamine antagonism

Neben den Neuroleptika/Antipsychotika weisen auch einige Antidepressiva, Calciumkanalblocker, prokinetische Substanzen, einige Antikonvulsiva sowie Antiemetika einen Partialantagonismus zu den D₂-Rezeptoren auf und können ein Parkinsonoid induzieren [13]. Detaillierte Kenntnisse über die potenziell auslösenden Pharmaka sind daher besonders wichtig, insbesondere im Umgang mit einem geriatrischen Patientenkollektiv, das per definitionem besonders vulnerabel gegenüber Arzneimittelnebenwirkungen ist.

Opipramol ist eines der meistverordneten Psychopharmaka in Deutschland. Es ist in der Roten Liste als trizyklisches Antidepressivum eingeordnet und wird häufig als Tranquilizer bei Angststörungen oder Schlaflosigkeit eingesetzt. Allerdings liegen kaum wissenschaftliche Daten (Pharmakologie und Klinik) zu dieser Substanz vor, die sowohl die Wirksamkeit als auch das Nebenwirkungsspektrum abbilden [6]. Zwei Placebo-kontrollierte Studien wurden bei generalisierter Angststörung (GAD) und bei Somatisierungsstörungen durchgeführt [8, 15].

Die chemische Struktur und pharmakologischen Eigenschaften von Opipramol ähneln denen von Imipramin oder Tri-

Dr. med. Verena Rozanski, Parkinson-Fachklinik Haag, Krankenhausstraße 4, 83527 Haag, E-Mail: verenarozanski@gmail.com

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstraße 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. med. Johannes Schwarz, Parkinson-Fachklinik Haag, Krankenhausstraße 4, 83527 Haag, und MVZ, Prager Straße 10, 84478 Waldkraiburg

mipramin, inklusive des Antagonismus zu den Dopamin-D₁/D₂-Rezeptoren [6, 8, 15]. Allerdings wurde ein medikamentös induziertes Parkinsonoid in Zusammenhang mit der Einnahme von Opipramol bislang noch nicht berichtet.

In unserer Parkinson-Fachklinik konnten wir medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome nach einem Behandlungsbeginn mit Opipramol beobachten. Ziel dieses Artikels ist es, diesen Zusammenhang genauer zu beleuchten und eine Sensibilisierung für Parkinson-Syndrome bei Medikamenten mit Dopamin-antagonistischer Wirkung zu erzielen.

Methoden

Datenrekrutierung

Die medizinische Datenbank unserer Parkinson-Fachklinik wurde nach der Gesamtzahl aller Patienten durchsucht, die zwischen 2003 und 2018 mit Opipramol behandelt worden waren. Die entsprechenden Arztbriefe wurden auf das Vorhandensein einer Diagnose eines Opipramol-induzierten Parkinsonoids (OIP) durchgesehen. Im Falle eines vorhandenen OIP wurde die Diagnose durch einen langjährigen Experten für Bewegungsstörungen (JS) validiert. Fälle, die nicht den vollständigen diagnostischen Kriterien entsprachen, wurden entweder ausgeschlossen oder als „mögliches OIP“ klassifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

In Übereinstimmung mit den Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) [11] kann die Diagnose eines Parkinsonoids gestellt werden, wenn eine Bradykinese und entweder Rigor oder Tremor vorliegen. In Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen forderten wir weiterhin die Symptomremission nach Absetzen des auslösenden Medikaments [3, 10, 12].

Um den Kausalzusammenhang sicherzustellen, durchsuchten wir die Arztbriefe auch nach möglichen konkurrierenden Ursachen eines Parkinsonoids, etwa der Begleitmedikation oder dem Vorhandensein eines Normaldruckhydrozephalus als möglicher Differenzialdiagnose einer Gangstörung.

Wir definierten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Einnahme von Opipramol vor Symptombeginn
 - Erfüllung der MDS-Kriterien des Parkinsonoids
 - Symptomremission nach Absetzen von Opipramol
- Waren nicht alle Einschlusskriterien erfüllt, kennzeichneten wir den Fall als „mögliches OIP“.

Ausschlusskriterien

- Behandlung mit anderen Dopamin-Antagonisten
- Symptome eines Parkinsonoids vor Behandlungsbeginn mit Opipramol

Ergebnisse

Erhobene Daten

Im Zeitraum von 2003 bis 2018 waren 234 Patienten in unserer Parkinson-Fachklinik mit Opipramol behandelt worden. Von diesen entwickelten zehn ein Parkinsonoid unter Monotherapie mit Opipramol als einziger antidopaminergem Substanz (Tab. 1). Diese Fälle wurden als „gesichertes OIP“ gewertet.

Weitere vier Patienten entwickelten ebenfalls ein OIP, nahmen jedoch zusätzlich weitere Arzneimittel mit D₂-antagonistischem Wirkprofil ein, unter anderem Risperidon, Amisulprid, Levomepromazin (Tab. 2). Diese Patienten wurden als „mögliches OIP“ gewertet. Weitere neun Patienten entwickelten ein Parkinsonoid, jedoch war die Symptomremission nach Absetzen der Medikation nicht klar dokumentiert, weshalb sie ebenfalls als „mögliches OIP“ eingestuft wurden (Tab. 3).

Von den zehn Patienten mit gesichertem OIP wiesen neun einen Tremor auf, der in zwei Fällen asymmetrisch ausfiel. Acht dieser Patienten zeigten einen Rigor und zwei eine Gangstörung. Keiner der Patienten wies alle drei Symptome auf. Ein Ansprechen auf Levodopa wurde in drei von zehn Fällen beobachtet, fünf von zehn zeigten eine kortikale Atrophie in der kranialen Bildgebung. Der jüngste Patient war 68 Jahre

Tab. 1. Patienten mit medikamentös induziertem Parkinsonoid, ausschließlich mit Opipramol behandelt

Alter	Geschlecht	Tagesdosis Opipramol	Klinische Symptome	Zerebrale Atrophie	Indikation für Opipramol	Levodopa-Responsivität
74	m	150 mg	Rigor und Tremor rechts	Ja	Depression	Ja
82	m	150 mg	Symmetrischer Tremor und Rigor	Ja	Nicht verfügbar	Nein
78	w	100 mg	Symmetrischer Tremor und Rigor	Nein	Depression	Ja
69	w	50 mg	Symmetrischer Rigor und Gangstörung	Ja	Depression	Nein
84	w	100 mg	Symmetrischer Tremor und Rigor	Nein	Depression	Nein
81	w	Nicht verfügbar	Kopftremor und Rigor	Ja	Demenz/Unruhe	Nein
78	w	100 mg	Symmetrischer Tremor	Ja	Depression	Nein
89	w	50 mg	Rigor, Tremor, Gangstörung	Nein	Unruhe	Ja
68	m	100 mg	Tremor und Rigor links	Nein	Depression	Nein
68	w	100 mg	Symmetrischer Tremor und Rigor	Nein	Depression/Angst	Nein

Tab. 2. Patienten mit medikamentös induziertem Parkinsonoid, mit Opipramol und Begleitmedikation behandelt

Alter	Geschlecht	Tagesdosis Opipramol	Klinische Symptome	Zerebrale Atrophie	Begleitmedikation von Opipramol	Indikation für Opipramol	Levodopa-Responsivität
78	w	Nicht verfügbar	Rigor	Nein	Risperidon	Unruhe	Nein
85	w	100 mg	Gangstörung	Ja	Risperidon	Angststörung	Nein
88	w	100 mg	Kopftremor, Gangstörung	Ja	Levomepromazin	Demenz/Unruhe	Ja
73	w	100 mg	Symmetrischer Tremor, Rigor	Ja	Amisulprid	Schizophrenie	Nein

Tab. 3. Patienten mit möglichem Opipramol-induzierten Parkinsonoid (unvollständige Dokumentation)

Alter	Geschlecht	Tagesdosis Opipramol	Klinische Symptome	Zerebrale Atrophie	Indikation für Opipramol	Levodopa-Responsivität
84	w	100 mg	Gangstörung, Tremor	Nein	Depression/Angst	Nein
78	w	Nicht verfügbar	Gangstörung, Tremor, Rigor	Nein	Depression	Nein
92	w	150 mg	Gangstörung, Tremor	Ja	Angststörung	Nein
80	w	150 mg	Gangstörung, Rigor	Nein	Depression	Ja
78	m	100 mg	Tremor, Rigor	Ja	Depression/Angst	Nein
89	m	50 mg	Rigor	Ja	Demenz/Unruhe	Nein
71	w	150 mg	Tremor, Rigor	Nein	Depression	Ja
90	w	50 mg	Rigor	Ja	Demenz	Ja
86	w	50 mg	Tremor, Rigor	Ja	Demenz	Nein

alt, der älteste 89. Die klinischen Merkmale sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Diskussion

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass Opipramol ein Parkinson-Syndrom induzieren kann. In Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen zu medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen [2, 14] sahen wir eine erhöhte Vulnerabilität bei älteren Menschen und Frauen, was möglicherweise auf die Tatsache zurückgeführt werden kann, dass in unserem Patientenkollektiv auch mehr Frauen Opipramol erhalten hatten. Ein weiterer Prädilektionsfaktor bestand in einer kortikalen Atrophie. Die Mehrheit unserer Patienten hatte Opipramol aufgrund von Angststörungen und Depressionen erhalten, nur fünf Patienten aufgrund psychomotorischer Unruhe bei demenzieller Entwicklung und nur ein Patient als Begleitmedikation bei chronischer Schizophrenie. Ebenso wie in früheren Arbeiten konnten wir auch einen Tremor als Hauptsymptom eines medikamentös induzierten Parkinsonoids beschreiben [14], der bei fast allen Patienten zu verzeichnen war. Interessanterweise wies keiner der Patienten unseres Kollektivs alle drei Kardinalsymptome auf, und keiner wies weitere extrapyramidal-motorische Symptome auf wie orofaziale Dyskinesien oder Akathisie. Das klinische Erscheinungsbild des medikamentös induzierten Parkinsonoids kann sich je nach Substanzklasse unterschiedlich zeigen [9]. Das Ansprechen auf dopaminerge Medikation ist bei einem Parkinsonoid zumeist reduziert, kann jedoch variieren [3].

Eine korrekte Diagnosestellung und frühzeitiges Erkennen medikamentös induzierter Parkinsonoide ist vor allem bei einem geriatrischen Patientenkollektiv aus mehreren Gründen von besonderer Bedeutung. Erstens nimmt der Kenntnisstand über medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome ab, weil deren Inzidenz sinkt, seit die atypischen Neuroleptika, die seltener extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und Parkinson-Syndrome auslösen, eingeführt wurden. Vor demselben Hintergrund waren etwa 50 % aller Fälle mit Parkinsonoid in einer französischen Kohortenstudie mit anderen pharmakologischen Substanzklassen assoziiert [2]. Unter diesen befanden sich Antidepressiva, Calciumkanalblocker, Antiemetika, periphere Dopamin-Antagonisten und Antikonvulsiva. Zweitens wiesen ältere Patienten häufiger eine Multimedikation auf, die oft weniger bekannte Dopamin-Antagonisten beinhaltet, beispielsweise Calciumkanalblocker, Antiemetika oder Antikonvulsiva. Und drittens sind geriatrische Patienten besonders anfällig dafür, ein medikamentös induziertes Parkinsonoid zu entwickeln, weil bei ihnen ein altersbedingter Abbau der nigrostriatalen Dopaminrezeptoren vorliegt [7]. Eine prospektive Übersichtsarbeit über das Parkinson-Syndrom bei einem geriatrischen Patientenkollektiv ergab, dass die Hälfte aller Fälle medikamentös induziert war [14]. Der klinische Verlauf eines medikamentös induzierten Parkinsonoids kann schwerwiegender ausfallen als bisher angenommen: Bei 10 % aller geriatrischen Patienten blieb das Parkinsonoid bestehen [2, 7]. Diese Beobachtung legt die Interpretation nahe, dass eine Dopamin-antagonistische Sub-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

stanz ein zugrunde liegendes, bisher klinisch nicht manifestes Parkinson-Syndrom demaskieren kann [7]. In einer anderen Studie erwies sich eine vorangegangene Behandlung mit einem Neuroleptikum als ein Hauptrisikofaktor für die Verschreibung dopaminerger Präparate [10].

Weiterhin ist zu beobachten, dass Patienten mit einem Parkinsonoid häufig dopaminerge Substanzen erhalten, die die ursprüngliche Symptomatik der psychomotorischen Unruhe verstärken, anstatt das auslösende Präparat abzusetzen [4].

Daher ist ein tiefergehendes Verständnis von Parkinsonoid-Syndromen, ihrer Bedeutung und Auslöser (auch der weniger bekannten) wichtig für klinisch tätige Ärzte aller Fachrichtungen.

Diese Arbeit beinhaltet gewisse Limitationen. Zu nennen sind insbesondere das retrospektive Studiendesign und der Selektionsbias durch die Patientenauswahl einer Parkinson-Fachklinik. Die diagnostische Verknüpfung eines Parkinsonoids durch ein idiopathisches Parkinson-Syndrom ist ein unvermeidbares Risiko bei dieser Fragestellung [14]. Daher wählten wir sehr strikte Ein- und Ausschlusskriterien. Möglicherweise übersahen wir sogar einige Fälle mit Parkinsonoid, falls die klinischen Symptome nach Absetzen der Medikation persistierten [12, 14]. Ebenso berücksichtigten wir die Fälle nicht, bei denen sich ein bereits diagnostiziertes idiopathisches Parkinson-Syndrom unter Opipramol verschlechterte. Dennoch konnten wir den Nachweis erbringen, dass Opipramol als auslösende Substanz für ein medikamentöses Parkinsonoid in Betracht gezogen werden sollte.

Schlussfolgerungen

In vielen Fällen lassen sich ein medikamentöses Parkinsonoid und ein idiopathisches Parkinson-Syndrom klinisch nicht unterscheiden. Daher kann die Prävalenz des Parkinsonoids unterschätzt werden, insbesondere dann, wenn das auslösende Präparat nicht typischerweise als zentraler Dopamin-Antagonist bekannt ist. In dieser Studie konnten wir Hinweise dafür erheben, dass ein Parkinsonoid von der anxiolytischen Substanz Opipramol ausgelöst werden kann. Da der klinische

Verlauf eines Parkinsonoids, anders als bisher angenommen, irreversibel sein kann und ältere Patienten gravierend beeinträchtigen kann, sind bei der Verschreibung von Substanzen mit Dopamin-antagonistischer Wirkung Vor- und Umsicht geboten.

Interessenkonflikterklärung

Interessenskonflikt: keiner
Finanzierung: keine

Literatur

1. Bandelow B, Reitt M, Rover C, Michaelis S, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:183–92.
2. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord* 2011;26:2226–31.
3. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl 1):S108–12.
4. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008;23:401–4.
5. Fleury V, Brindel P, Nicastrò N, Burkhard PR. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;54:30–9.
6. Gahr M, Hiemke C, Connemann BJ. [Update Opipramol]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017;85:139–45.
7. Lopez-Sendon JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012;29:105–18.
8. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59–65.
9. Munhoz RP, Bertucci Filho D, Teive HA. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurol Sci* 2017;38:319–24.
10. Noyes K, Liu H, Holloway RG. What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology* 2006;66:941–3.
11. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601.
12. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord* 2017;32:227–34.
13. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15–21.
14. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984;2:1082–3.
15. Volz HP, Möller HJ, Reimann I, Stoll KD. Opipramol for the treatment of somatoform disorders results from a placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:211–7.