

Katatones neuroleptisches Syndrom unter Aripiprazol und Paroxetin

Bettina Holtschmidt-Täschner und Susanne Stübner, München

Wir berichten über eine 67-jährige Patientin, die im Anschluss an eine zahnärztliche Behandlung zum ersten Mal psychiatrisch an einer depressiven Symptomatik mit wahnhafter Einengung auf den Zahnstatus erkrankt war. Unter der Behandlung mit verschiedenen Antipsychotika, darunter auch Atypika, hatte sie jeweils extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen gezeigt.

Unter Aripiprazol (5 mg/d) in Kombinationsbehandlung mit unter anderem Paroxetin (10 mg/d) kam es schließlich zur Entwicklung eines katatonen neuroleptischen Syndroms mit schwerem Parkinsonoid, Stupor und Mutismus.

Der Fall wurde im Rahmen des Projekts AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) erfasst.

Schlüsselwörter: Aripiprazol, Paroxetin, extrapyramidal-motorische Symptome, katatones neuroleptisches Syndrom, pharmakodynamische Interaktion, pharmakokinetische Interaktion, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)

Psychopharmakotherapie 2007;14:215–7.

Ein *katapleptisches Syndrom* als unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Antipsychotika wurde zuerst von Berry und Kollegen [1] beschrieben und im Folgenden als „katatonen neuroleptisches Syndrom“ (catatonic neuroleptic syndrome) bezeichnet. Die Symptomatik gleicht der einer katatonen Schizophrenie und kann deshalb mit einer Verschlechterung dieser Grunderkrankung verwechselt werden [11]. Das Syndrom ist charakterisiert durch ein sehr schweres extrapyramidal-motorisches Störungsbild, begleitet von Verhaltensauffälligkeiten. Übersichtsarbeiten finden sich zum Beispiel bei Caroff [5] und Gärtner [10]. Es handelt sich im Einzelnen um folgende Symptome:

1. Akinesie, Rigor und Haltungstereotypen und
2. Negativismus, Mutismus, regressives Verhalten mit Inkontinenz.

Vom katatonen neuroleptischen Syndrom ist das maligne neuroleptische Syndrom zu unterscheiden, welches zusätzlich schwere vegetative Symptome und Störungen der hypothalamischen Regulation beinhaltet (Tachykardie, Fieber, Exsikkose und Koma).

Aripiprazol ist ein Antipsychotikum der neuen Generation [Übersicht z. B. bei 15] und wirkt als partieller Agonist an den Dopamin-D₂-Rezeptoren [3, 13], das heißt, abhängig von der vorherrschenden Dopaminverfügbarkeit wirkt es Dopamin-agonistisch oder -antagonistisch. Basierend auf dieser in vorklinischen Studien belegten D₂-antagonistischen Wirkung unter hyperdominanten Bedingungen und agonistischen Potenz unter hypodopaminergen Konditionen wurde eine Stabilisierung des Dopaminsystems und eine besonders gute Verträglichkeit postuliert [4, 16, 17].

Falldarstellung

Die psychiatrische Anamnese der Patientin hatte zwei Jahre vor dem hier beschriebenen Ereignis nach einer Zahnextraktion begonnen, nach der sie anhaltend und zunehmend über Missempfindungen klagte. Zahnmedizinische Kontrollen hatten keinen die Beschwerden erklärenden und behandelbaren Befund ergeben. Die zunehmende Einengung auf die Zahnbeschwerden war mit einem anwachsenden depressiven

und suizidalen Bild einhergegangen, so dass eine erste psychiatrische Klinikweisung erfolgt war. Als Arbeitsdiagnose war zunächst von einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen ausgegangen worden, differenzialdiagnostisch von einer wahnhaften Störung.

Es waren Therapieversuche mit verschiedenen Antipsychotika, auch in Kombinationen unternommen worden; letztlich ohne anhaltenden Erfolg. Unter anderem waren Amisulprid, Quetiapin, Risperidon, Flupentixol und Haloperidol zum Einsatz gekommen. Alle angewandten Antipsychotika hatten bei der Patientin zur Ausbildung schwerer extrapyramidal-motorischer Symptome geführt, wie Parkinsonoiden und einmal einem Pisa-Syndrom (ungewöhnliche

Priv.-Doz. Dr. Susanne Stübner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: Susanne.Stuebner@med.uni-muenchen.de
Bettina Holtschmidt-Täschner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Haltung mit tonischer Seitwärtsbeugung und leichter Rotation des Rumpfes in der Sagittalebene; Erstbeschreibung bei Ekblom 1972 als unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Antipsychotika.

Schließlich hatte sich unter der parallel erfolgten antidepressiven Behandlung nach einer Umstellung von Mirtazapin auf Paroxetin eine deutliche Besserung der Symptomatik, einschließlich der Störung der körperlichen Befindlichkeit eingestellt.

Nachdem die Patientin ohne extrapyramidal-motorische Symptomatik und in psychopathologisch gebessertem, aber nicht vollständig remittiertem Zustand mit einer antidepressiven Kombinationsbehandlung von Paroxetin und Venlafaxin hatte entlassen werden können, war die Medikation ambulant zunächst auf eine Monotherapie mit Paroxetin und dann auf Quetiapin umgestellt worden (Dosierungen und Gründe für die Umstellung waren nicht mehr rekonstruierbar). Nachdem die Patientin hierunter wiederum ein ausgeprägtes Parkinsonoid entwickelt hatte, wurde eine erneute stationär-psychiatrische Aufnahme zur Neueinstellung der Medikation veranlasst.

Bei der Aufnahme standen wiederum massive körperliche Beschwerden, formale Denkstörungen und Affektstörungen im Vordergrund, es imponierten außerdem eine deutliche Dysarthrie sowie ein ausgeprägtes Parkinsonoid mit Rigor, kleinschrittigem Gang und Hypomimie.

Allgemein körperliche und speziell neurologische Untersuchungen ergaben bis auf diese Symptome sowie eine leichte Reduktion des Allgemeinzustands keine pathologischen Befunde, ebenso wie die apparativen Zusatzuntersuchungen, einschließlich klinisch-chemischer Laborparameter, EEG und EKG. Auch erneute konsiliarische Stellungnahmen in Zahnklinik und Schmerzambulanz ergaben keine Hinweise auf organische Korrelate der Beschwerden.

Aufgrund von Hypercholesterolemie, Hypothyreose nach Strumektomie, Hypertonie und Hypokaliämie unter anti-diuretischer Behandlung waren auswärts hausärztlich Behandlungen mit

20 mg Simvastatin (Zocor[®]), 75 µg Levothyroxin-Natrium (L-Thyroxin[®]), 25 mg Hydrochlorothiazid (HCT[®]), Kalium (Kalinor Brause[®] Tablette) und zur Prophylaxe bei vaskulärem Risikoprofil 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS[®]) angesetzt worden; diese Medikation wurde während der stationär-psychiatrischen Behandlung unverändert weitergeführt.

Stationär wurde die Vormedikation von 400 mg/d Quetiapin (Seroquel[®]) wegen der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen reduziert und zwei Tage nach der Aufnahme ganz abgesetzt; mit Überlappung von zwei Tagen wurde auf Aripiprazol (Abilify[®]) umgestellt (5 mg/d), zusätzlich wurden 4 mg/d Biperiden (Akineton[®] retard) gegeben. Ferner wurde wegen des früheren guten Ansprechens erneut mit Paroxetin (Seroxat[®] 10 mg/d) begonnen. Um die stark gequälte Patientin akut zu entlasten, wurde Diazepam (Diazepam-ratiopharm[®]; 15 mg/d über den Tag verteilt) angesetzt.

Unter dieser Medikation ergab sich jedoch nicht wie angestrebt eine Besserung des Parkinsonoids, sondern eine zunehmende Einschränkung durch Gangunsicherheit und Rigor; letzterer war so ausgeprägt, dass es der Patientin teilweise kaum gelang, sich im Bett aufzusetzen.

In der zweiten Behandlungswoche kam es zu einer weiteren Verschlechterung des Zustands mit Amimie, Submutismus, Rigor der oberen und unteren Extremitäten und massiver Bewegungsverlangsamung. Trotz Gabe von 1 mg Biperiden (Akineton[®]) i. v. entwickelte sich schließlich ein völlig mutistisches und stuporöses Bild. Die Patientin lag regungslos im Bett und war nicht mehr kontaktfähig.

Bei Verdacht auf schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde die Medikation bis auf Diazepam komplett abgesetzt, worunter sich der Zustand rasch wieder besserte. Nach sechs Tagen wurde mit der internistischen Medikation und 15 mg/d Paroxetin wieder begonnen. Nach weiteren acht Tagen wurde auch erneut Biperiden bis 4 mg/d hinzugegeben.

Unter Aufdosierung von Paroxetin bis 45 mg/d kam es zu einer allmählichen affektiven Aufhellung und einer Zunahme der Schwingungs- und Rapportfähigkeit. Wegen des anhaltenden Wahnerlebens wurde im Verlauf der Behandlung eine Elektrokrampftherapie-Serie durchgeführt, die jedoch ohne dauernden Erfolg blieb. Unter Beibehaltung von Paroxetin wurde schließlich eine Lithium-Augmentation durchgeführt, worunter eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau erreicht und die Patientin nach 23 Wochen stationärer Behandlung in die ambulante Weiterversorgung entlassen werden konnte.

In den darauffolgenden beiden Jahren kam es bei der Patientin noch zu zwei weiteren stationären Aufnahmen, jeweils wieder mit Einengung auf die Zahnproblematik und Missempfindungen, depressiver Symptomatik sowie zunehmenden kognitiven Defiziten. Es wurde nach weiterer Diagnostik zusätzlich die Verdachtsdiagnose einer beginnenden frontotemporalen Demenz gestellt.

Diskussion

Die beschriebene Fallvignette zeigt, dass es unter Aripiprazol – trotz seiner ungewöhnlichen Wirkungsmechanismen – zumindest unter bestimmten klinischen Bedingungen zu schweren extrapyramidal-motorischen Symptomen kommen kann. In kontrollierten klinischen Studien war gefunden worden, dass deren Häufigkeit unter Aripiprazol derjenigen unter Placebo-Gabe vergleichbar war [16]. Mehrere Einzelfallberichte von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Aripiprazol in real-klinischen Bedingungen wurden jedoch inzwischen in der internationalen Literatur veröffentlicht [z. B. 2, 8, 13].

Im vorliegenden Fall dürften bestimmte klinische Faktoren für die Ausbildung der schweren Symptomatik relevant gewesen sein:

Es lagen Kombinationsbehandlungen vor. Hierbei fällt insbesondere die gleichzeitige Anwendung mit einem *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer* (SSRI) auf, die zu einem *additiven pharmakodynamischen Effekt* über

die antidopaminerge Wirkungskomponente beigetragen haben dürfte [Übersicht bei 14]. Allerdings war es bei der zuvor stattgehabten Monotherapie mit Paroxetin nicht zu Ausbildung extrapyramidal-motorischer Symptomatik gekommen. Insofern erscheinen vor allem *pharmakokinetische Interaktionen* bedeutsam: Aripiprazol wird über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt [z. B. 6, 7]. Paroxetin ist ein potenter Inhibitor von CYP2D6 und hemmt gleichzeitig auch CYP3A4 [z. B. 6, 7]. Insofern muss davon ausgegangen werden, dass beide Abbaurouten des Aripiprazols blockiert wurden und es zu einer relevanten Spiegelerhöhung kam. Leider waren Blutspiegelkontrollen nicht erfolgt. Es ist jedoch zu vermuten, dass die tatsächliche Konzentration von Aripiprazol im Blut weitaus höher war, als es bei der niedrigen Dosierung zu vermuten gewesen wäre.

Ferner dürften einige patientenbezogene Risikofaktoren zur Entwicklung der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung beigetragen haben. *Höheres Lebensalter* und *organische Vorschädigungen* werden als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von Bewegungsstörungen unter Antipsychotika diskutiert; beispielsweise bei der Ausbildung von Pisa-Syndromen [9, 18, 19]. Im beschriebenen Fall wies das vorliegende vaskuläre Risikoprofil auf eine Vorschädigung des Zentralnervensystems hin, und auch die später diagnostizierte demenzielle Erkrankung dürfte bereits in einem zwar noch subklinischen, aber bereits pathophysiologisch wirksamen Stadium vorgelegen haben.

Zusammenfassend enthält der vorliegende Fall – in Übereinstimmung mit Fallberichten der aktuellen Literatur –

Hinweise auf die Möglichkeit vom Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen auch unter Aripiprazol. Arzneimittel-Interaktionen können in bestimmten Konstellationen – wie auch in dieser Kasuistik zu erkennen – das Risiko der Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöhen, ebenso wie patientenbezogene prädisponierende Faktoren, beispielsweise höheres Lebensalter und Vorschädigungen des entsprechenden Organsystems. Auffallende Empfindlichkeit und Bereitschaft zur Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen können auf organische Schädigungen hinweisen und sollten unter Umständen Anlass zu weiteren diagnostischen Überlegungen und Untersuchungen geben.

Die vorliegende Falldokumentation zeigt erneut, dass Arzneimittelsicherheitsprogramme wie das AMSP-System notwendig sind, um die Anwendung neu zugelassener Substanzen unter den realen Bedingungen des klinischen Alltags zu beobachten.

Literatur

- Berry RV, Sheldon HK, Kline A. An unusual complication following the use of trilafton in children. *US Armed Forces Med J* 1958;9:745–9.
- Brahm NC, McElwain DL, Brown RC. Potential aripiprazole-mediated extrapyramidal symptoms in an adult with developmental disabilities. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:827–9.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D₂ dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:381–9.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Brain Res Rev* 2000;31:342–9.
- Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980;41:79–83.
- Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt J, Creelman W (eds.). *Drug Interactions in Psychiatry*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. *Drug Interaction Principles for Medical Practice*. 2. ed. London, England: American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC, 2003.
- Cohen ST, Rulf D, Pies R. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole co-prescription in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:135–6.
- Ekbom K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 1972;202:94–103.
- Gaertner HJ, Hörner W, Bartels M. Katatonieformige Symptome als Nebenwirkung neuroleptischer Behandlung. *Nervenarzt* 1983;54:250–4.
- Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:947–50.
- Hung GC, Chen YY. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole administration in a schizophrenic patient. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:83–4.
- Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:137–43.
- Lane R. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192–214.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Res* 2003;61:123–36.
- Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part 1. „Goldilocks“ actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:824–41.
- Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part 2. Illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001;62:923–4.
- Stubner S, Padberg F, Grohmann R, Hampel H, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:569–74.
- Suzuki T, Koizumi J, Moroji T, Sakuma K, et al. Clinical characteristics of the Pisa syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:454–7.

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Multiple Sklerose

Prognose durch frühen Therapiebeginn bessern!

Der Verlauf der multiplen Sklerose kann durch den frühen Therapiebeginn entscheidend beeinflusst werden: Ein Übergang des schubförmigen in den sekundär progredienten Verlauf kann verhindert werden. Für den Patienten bedeutet dies, dass die Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe sowie das Behinderungsrisiko und -ausmaß in Folge der Erkrankung reduziert werden. Eine Online-Befragung von Patienten mit multipler Sklerose ergab nun, dass die Empfehlungen nationaler Fachgesellschaften bislang nicht zufrieden stellend umgesetzt werden. Verstärkte Aufklärungsarbeit, eine Sensibilisierung auf Seiten der Ärzte und der Bevölkerung ist wünschenswert. Dies war die zentrale Botschaft einer von Merck Serono veranstalteten Pressekonferenz.

Die multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).

Die Symptome der Erkrankung sind zu Beginn meist unspezifisch, können vorübergehend auftreten oder länger anhalten; typisch ist zunächst ein schubförmiger Verlauf (bei etwa 80%). Je nach Lokalisation der Läsionen treten sensorische Symptome (Parästhesien), motorische Symptome (z. B. spastische Schwäche, Steifigkeit), Sehstörungen (z. B. Doppelbilder) oder sonstige Symptome, wie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen oder Fatigue, auf.

Werden die Patienten nicht behandelt, schreitet die Erkrankung nach 10 Jahren bei etwa 40% der Patienten kontinuierlich fort (= sekundär progredienter Verlauf). Die Schubsymptomatik geht nicht mehr zurück, die Beeinträchtigung der Patienten nimmt kontinuierlich zu.

Für die meist jungen erwachsenen Patienten – die Erkrankung wird überwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert – bedeutet das ein schweres Schicksal.

Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen dem ersten Schub der Erkrankung, den der Patient bemerkt, bereits unterschwellige Ereignisse voraus; bereits viel früher als bemerkt beginnt also die irreversible axonale Schädigung, die die

Jahre und Jahrzehnte später auftretende Behinderung der Patienten zur Folge hat.

Durch eine möglichst früh einsetzende Therapie kann der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden.

Therapieempfehlungen

In den aktualisierten Therapieempfehlungen zur immunmodulatorischen Therapie der MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe) wird nach wie vor zu einem frühen Therapiebeginn geraten. Dem kommt zu Gute, dass durch die modifizierten Diagnosekriterien die Erkrankung auch bereits früher, d. h. nach dem ersten Schub (objektiver Nachweis von ≥ 2 Läsionen), diagnostiziert werden kann; bereits dann, wenn beispielsweise mit Magnetresonanztomographie mindestens 30 Tage nach Beginn des ersten Schubs eine neue T2-Läsion nachgewiesen wird. Die Therapie sollte in jedem Fall aber möglichst unmittelbar nach der Diagnose der Erkrankung begonnen werden.

In der Frühtherapie werden Interferon beta (Interferon beta-1a: Rebif[®], Avonex[®]; Interferon beta-1b: Betaferon[®]) oder Glatirameracetat (Copaxone[®]) eingesetzt.

Interferon beta wird bereits seit mehr als 10 Jahren zur Therapie der multi-

plen Sklerose eingesetzt. Es wirkt antiproliferativ, immunmodulatorisch und zelldifferenzierend, Wachstumsfaktoren werden induziert und die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Interferon beta gerade in der Anfangsphase der Erkrankung eine Stabilisierung des klinischen Verlaufs erreicht werden kann.

Umsetzung in die Praxis

Wie weit ist in Deutschland die angeordnete frühe Therapie der Patienten bereits Realität, wie wird dies umgesetzt? Diese Fragen waren Gegenstand einer aktuellen Online-Befragung auf einer insbesondere von Patienten mit multipler Sklerose häufig frequentierten Internetseite (www.leben-mit-ms.de; 50 000 Zugriffe im Monat). 432 Patienten (309 Frauen, 123 Männer) nahmen innerhalb von 5 Wochen an der Umfrage teil.

Aus den demographischen Daten und den Angaben der Patienten zu ihren Erstsymptomen wurde geschlossen, dass es sich bei den teilnehmenden Patienten um eine repräsentative Gruppe an multipler Sklerose Erkrankter handelt.

63% der Befragten waren zwischen 20 und 34 Jahre alt, als die ersten Symptome der Erkrankung bemerkt wurden. Bei 24% machte sich die Erkrankung erst später bemerkbar, bei 13% bereits im Alter von unter 20 Jahren.

Die Umfrage ergab, dass die meisten Patienten zunächst Rat beim Allgemein-/Hausarzt oder Augenarzt suchten. 14% (57/420) gingen direkt zum Neurologen. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Erstsymptomatik (überwiegend Sensibilitätsstörungen und Sehstörungen) und der häufigen Konsultation von primär Allgemein-/Hausärzten und Ophthalmologen vermutet.

Bei 14% der Patienten wurde beim ersten Arztbesuch die Diagnose multiple Sklerose gestellt. 67% der Patienten