

# Schwerwiegende Obstipation nach Einnahme von Olanzapin und Diazepam

Kasuistik aus dem Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ e. V.

Johannes Heck\*, Sandy Bremersmann\*, Dirk O. Stichtenoth, Sermin Toto, Stefan Bleich, Hannover, Detlef Degner, Göttingen, Renate Grohmann, München, Johanna Seifert, Hannover

**Anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)** stellen einen Begleiteffekt einer Vielzahl von Psychopharmaka dar und werden über einen Antagonismus an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren vermittelt. Zu den klassischen anticholinergen UAW zählen Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen des Auges, tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine Verschlechterung kognitiver Funktionen bis hin zum Delir, Miktionsstörungen sowie Obstipation. Es darf davon ausgegangen werden, dass anticholinerge UAW weitaus häufiger auftreten, als sie von Patienten berichtet werden. Eine Obstipation als anticholinerge UAW kann für Patienten sehr belastend und, im Falle eines paralytischen Ileus, sogar lebensbedrohlich sein. In der vorliegenden Kasuistik berichten wir über eine Anfang 50-jährige Patientin, bei der unter Therapie mit Olanzapin und Diazepam eine schwerwiegende Obstipation auftrat, die zu starken abdominalen Schmerzen und einem schmerzgekrümmten Gangbild



## Olanzapine- and diazepam-induced serious constipation

Anticholinergic adverse drug reactions (ADRs) represent a side effect of a variety of psychotropic drugs and are mediated via antagonism on muscarinic acetylcholine receptors. Classic anticholinergic ADRs include dry mouth, ocular accommodative dysfunction, tachycardic arrhythmias, cognitive impairment up to delirium, urinary dysfunction, and constipation. It can be assumed that anticholinergic ADRs occur much more frequently than is reported by patients. Constipation as an ADR can result in great distress for patients and, in case of paralytic ileus, even be life-threatening. Here, we report the case of an approximately 50-year-old female patient who experienced a serious constipation under treatment with olanzapine and diazepam, leading to excruciating abdominal pain in conjunction with a pain-related forward flexed posture. Following discontinuation of olanzapine the symptoms completely subsided. The presented case has been documented in the project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” („Drug Safety in Psychiatry”; AMSP). Since 1993, AMSP has been systematically monitoring the occurrence of serious, new, and unusual ADRs of psychotropic drugs in the treatment of psychiatric inpatients.

**Key words:** Olanzapine, diazepam, adverse drug reaction, anticholinergic effects, constipation, AMSP

führte. Nach Absetzen von Olanzapin war die Symptomatik vollständig reversibel. Der vorliegende Fall wurde im Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) dokumentiert. AMSP beobachtet seit 1993 systematisch das Auftreten schwerwiegender, neuer und ungewöhnlicher UAW von Psychopharmaka in der Behandlung stationärer Patienten.

**Schlüsselwörter:** Olanzapin, Diazepam, unerwünschte Arzneimittelwirkung, anticholinerge Wirkungen, Obstipation, AMSP

Psychopharmakotherapie 2021;28:31–4.

## Kasuistik

Eine Anfang 50-jährige Patientin wurde notfallmäßig aufgrund einer manisch erregten Exazerbation mit psychotischen Symptomen einer bipolar affektiven Erkrankung stationär aufgenommen. Die Patientin hatte im Vorfeld der stationären Aufnahme ohne ärztliche Rücksprache ihre Medikation mit Risperidon abgesetzt.

Im Rahmen der akuten psychiatrischen Behandlung erhielt die Patientin 25 mg Diazepam und 15 mg Olanzapin täglich. Nach fünf Tagen wurde die Dosis von Olanzapin auf 20 mg pro Tag erhöht. Unter der Gabe von Diazepam konnte eine kurzzeitige Sedierung erreicht werden, wohingegen unter Olanzapin trotz

\*Die Erstautorenschaft wird durch J. Heck und S. Bremersmann geteilt.

**Dr. med. Johannes Heck, Sandy Bremersmann, Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth**, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Heck.Johannes@mh-hannover.de

**Dr. med. Sermin Toto, Prof. Dr. med. Stefan Bleich, Dr. med. Johanna Seifert**, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

**Prof. Dr. med. Detlef Degner**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

**Dr. med. Renate Grohmann**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstraße 7, 80336 München

Dosissteigerung zunächst keine klinisch relevante erwünschte Wirkung beobachtet werden konnte. Ab dem 8. Tag der Einnahme von Olanzapin beklagte die Patientin eine fehlende Defäkation, insgesamt blieb der Stuhlgang für zehn Tage aus. Parallel traten starke abdominelle Schmerzen auf, die sich in der klinischen Untersuchung in Form von Druckschmerzen entlang des Kolonrahmens präsentierten. Des Weiteren imponierte das Abdomen aufgebläht, und über allen vier Quadranten waren nur spärliche, träge Darmgeräusche auskultierbar. Die Patientin ging schmerzgekrümmt nach vorne gebeugt, gleichzeitig umklammerte sie ihren Bauch. Als Auslöser der schwerwiegenden Obstipation wurde primär Olanzapin vermutet, im Sinne einer anticholinergen unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW). Zur erweiterten Abklärung der Obstipation wurde eine Sonographie des Abdomens durchgeführt, in der eine langsame, aber erhaltene Darmperistaltik zur Darstellung kam. Eine Darmatonie bzw. ein Ileus konnten erfreulicherweise ausgeschlossen werden. Ferner sollte die Patientin bei Zustand nach Hysterektomie konsiliarisch den Kollegen der Frauenklinik zum Ausschluss einer gynäkologischen Ursache der abdominellen Beschwerden vorgestellt werden, was die Patientin jedoch ablehnte.

Olanzapin wurde zunächst von 20 mg auf 10 mg pro Tag reduziert und nach zwei Tagen vollständig abgesetzt. Die Therapie mit Diazepam wurde unverändert fortgeführt. Zur unterstützenden symptomatischen Behandlung der schwerwiegenden Obstipation der Patientin wurde nach Ausschluss eines Ileus ein osmotisch wirkendes Laxans, Macrogol 3350 (Movicol®), angeordnet, die Einnahme wurde von der Patientin allerdings abgelehnt. Bereits einen Tag nach Dosisreduktion von Olanzapin berichtete die Patientin über nachlassende Schmerzen. Die abdominelle Schmerzsymptomatik war im weiteren Verlauf nach Absetzen des Olanzapins vollständig regredient und die Stuhlfrequenz normalisierte sich.

Die Patientin war bereits vor einigen Jahren stationär mit Olanzapin in einer maximalen Tagesdosis von 25 mg behandelt worden. Hierunter waren ebenfalls gastrointestinale Beschwerden sowie Unregelmäßigkeiten beim Stuhlgang aufgetreten. In einer damals durchgeführten gastroenterologischen Untersuchung inklusive Sonographie des Abdomens hatten sich keine Auffälligkeiten gezeigt, sodass keine weitere Intervention erfolgt war. Die Therapie mit Olanzapin wurde damals fortgeführt.

Die weitere psychiatrische Therapie der Patientin im Rahmen des stationären Aufenthalts gestaltete sich insgesamt aufgrund von Incompliance langwierig und komplex. Zunächst besserte sich der psychopathologische Befund unter einem medikamentösen Behandlungsversuch mit Zuclopenthixol deutlich, im weiteren Verlauf konnte sich die Patientin schließlich auf eine freiwillige Medikation mit Quetiapin einlassen. Eine Obstipation trat weder unter Zuclopenthixol noch unter Quetiapin erneut auf.

## Diskussion

Obstipation zählt neben Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen des Auges, tachykarden Herzrhythmusstörungen, einer Verschlechterung kognitiver Funktionen bis hin zum Delir und Miktionsstörungen zu den klassischen anticholinergen UAW, die durch antagonistische Effekte von Pharmaka an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren vermittelt werden. Antagonismus an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren kann die erwünschte Wirkung von Arzneimitteln sein, zum Beispiel im Fall der Urospasmolytika (Oxybutynin, Solifenacin, Trospiumchlorid etc.), die zur Behandlung einer Dranginkontinenz eingesetzt werden. Andererseits können anticholinerge Effekte eine UAW zahlreicher Arzneimittel darstellen, die aufgrund anderer Indikationen eingesetzt werden; als einige Beispiele unter vielen seien H<sub>1</sub>-Antihistaminika (insbesondere der 1. Generation), Opioidanalgetika, trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika genannt [13].

Obstipation ist ein Symptom, das unter psychiatrischen Patienten, insbesondere Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, häufig auftritt, gleichzeitig jedoch nur wenig Aufmerksamkeit erhält. Neben der Einnahme einer Medikation mit unerwünschten anticholinergen Begleiteffekten spielen auch weitere Faktoren wie ballaststoffarme Ernährung, Bewegungsarmut und eine unzureichende Trinkmenge eine begünstigende Rolle. Zusätzlich kann es psychiatrisch erkrankten Patienten schwerfallen, ihre Beschwerden adäquat zu äußern. Schätzungsweise leidet mehr als ein Drittel der mit Antipsychotika behandelten Patienten unter einer behandlungsbedürftigen Obstipation [3]. Gleichzeitig wird angenommen, dass die Häufigkeit des Symptoms Obstipation im Klinikalltag deutlich unterschätzt wird [4]. Obstipation kann für Patienten ein subjektiv sehr belastendes Symptom sein und sich in seltenen, extremen Fällen bis hin zu einem lebensbedrohlichen Ileus entwickeln [12, 16]. Ein paralytischer Ileus ist insbesondere unter Therapie mit Clozapin beschrieben, das im Vergleich zu Olanzapin eine noch höhere Affinität an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren aufweist [5]. Für Olanzapin finden sich in der Literatur Fälle eines Ileus sowohl unter Monotherapie [12] als auch in Kombination mit anderen Psychopharmaka [5, 11].

Zur Abklärung einer neu aufgetretenen Obstipation sollte immer die vollständige Medikationsliste (Dauer- und Bedarfsmedikation inklusive nicht verschreibungspflichtiger Präparate) des Patienten überprüft werden. An dieser Stelle soll hervorgehoben werden, dass einige stark anticholinerg wirkende Medikamente von Patienten rezeptfrei in der Apotheke erworben werden können, zum Beispiel die H<sub>1</sub>-Antihistaminika Doxylaminsuccinat (z. B. Hoggar® Night, Schlafsterne®, SchlafTabs-ratiopharm®), Diphenhydramin (z. B. DOPELIN Nachtsterne®, Betadorm®-D, Emesan®) und Dimenhydrinat (z. B. Vomex A® Reise, Reisefit Hennig®, Reisetabletten-ratiopharm®). Substanzen mit anticholinergem Nebenwirkungs-

profil sollten, sofern aus therapeutischer Sicht vertretbar, bei Auftreten einer Obstipation reduziert, pausiert oder abgesetzt werden [13]. Bei der Bewertung anticholinerges UAW sollte immer die gesamte anticholinerge „Last“ („anticholinergic burden“) der Medikation eines Patienten berücksichtigt werden. Hierfür existieren diverse Risikoskalen (Review in [18]). Die ärztliche Entscheidung, ob ein Arzneimittel mit anticholinergem Nebenwirkungsspektrum pausiert werden kann oder nicht, ist mitunter schwierig. Gegebenenfalls sollte vor dem Pausieren des entsprechenden Arzneimittels Rücksprache mit dem verschreibenden Facharzt gehalten werden.

Während es als gesichert angesehen werden darf, dass Olanzapin anticholinerge UAW hervorrufen kann [8], wird die genaue anticholinerge Potenz des Wirkstoffs in der Literatur interessanterweise recht unterschiedlich beurteilt. Während Carnahan et al. [2] und Han et al. [9] die anticholinerge Potenz von Olanzapin als gering beschreiben, bewerten Rudolph et al. [17] und Ehrt et al. [6] sie als moderat. Boustani und Kollegen hingegen schätzen die anticholinerge Potenz von Olanzapin als hoch ein [1]. Diazepam wird in einer Übersichtsarbeit als schwach anticholinerg eingestuft [10].

In der hier vorgestellten Kasuistik konnte die Obstipation der Patientin auf die psychopharmakologische Therapie zurückgeführt werden. Obstipation ist eine häufige (1 bis 10% der behandelten Patienten) UAW von Olanzapin [8] und tritt unter Diazepam selten (d. h. in 0,01 bis 0,1% der Fälle) auf [7]. Der klare zeitliche Zusammenhang zwischen dem Therapiebeginn mit Olanzapin und dem Auftreten der Obstipation sowie die positive Dechallenge-Reaktion (d. h. Besserung der Beschwerden nach Absetzen von Olanzapin) deuten auf Olanzapin als primär verursachendes Agens hin. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass mit 15 mg Olanzapin pro Tag eine hohe Einstiegsdosis gewählt wurde, was als Risikofaktor für das Auftreten anticholinerges UAW interpretiert werden kann. Zur genaueren Beurteilung des Kausalzusammenhangs wurde die Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale herangezogen [14]. Olanzapin wies einen Wert von 8 Punkten auf dieser Skala auf (Maximalwert: 13 Punkte), was einem „wahrscheinlichen“ („probable“) Kausalzusammenhang entspricht. Außerdem war bereits vor einigen Jahren – damals ohne Diazepam – eine Obstipationsneigung unter Olanzapin aufgefallen, allerdings klinisch nicht so massiv ausgeprägt trotz einer höheren Olanzapin-Tagesdosis; dies spricht im aktuellen Fall für einen additiven anticholinergen Effekt von Olanzapin und Diazepam.

Kann eine Obstipation auf anticholinerge UAW zurückgeführt werden, so kommt neben dem Pausieren bzw. Absetzen der auslösenden Medikation auch der symptomatische Einsatz von Laxanzien in Betracht. Zur Behandlung einer Antipsychotika-induzierten Obstipation wurden in einer retrospektiven Untersuchung aus Belgien am häufigsten (in absteigender Reihenfolge) Macrogol 4000 (z. B. Laxbene®), Natriumpicosulfat

(z. B. Laxoberal®) und Macrogol 3350 (z. B. Movicol®) angewendet [3]. Ergänzend sollten nichtpharmakologische stuhlregulierende Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine adäquate Ballaststoffaufnahme sowie körperliche Bewegung Anwendung finden [16].

In besonders schweren Fällen, die nur unzureichend auf die oben genannten Maßnahmen ansprechen, kann eine Anpassung der antipsychotischen Medikation notwendig werden. Für Olanzapin ist ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Dosis bzw. der Serumkonzentration und dem Auftreten anticholinerges UAW wie Obstipation beschrieben [4]. Daher kann eine Reduktion der Wirkstoffdosis bereits Linderung verschaffen. Sollte sich hierunter die erhoffte Symptomverbesserung nicht einstellen, kann ein Präparatewechsel indiziert sein. Unter den Antipsychotika der zweiten Generation scheinen Amisulprid [15], Aripiprazol und Ziprasidon [4] das geringste Risiko für das Auftreten einer Obstipation zu besitzen. Demgegenüber stellt Clozapin das Antipsychotikum mit dem höchsten Risiko einer Obstipation dar, gefolgt von Olanzapin, Risperidon und Quetiapin. Allerdings ist von einer gewissen Unsicherheit hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Obstipation unter den genannten Wirkstoffen auszugehen, insbesondere für Quetiapin. Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass die UAW Obstipation bisher verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit in der Literatur erfahren hat [4].

#### Interessenkonflikterklärung

J. Heck, S. Bremersmann, D. O. Stichtenoth, S. Bleich, D. Degner, R. Grohmann, J. Seifert: Keine Interessenkonflikte  
S. Toto: Vortragshonorare Janssen-Cilag GmbH, Otsuka/Lundbeck und Servier, Advisory Board Otsuka

#### Literatur

1. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–20.
2. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481–6.
3. De Hert M, Dockx L, Bernagie C, Peuskens B, et al. Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: a retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterol* 2011;11:17.
4. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011;26:34–44.
5. Dome P, Teleki Z, Kotanyi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:557–60.
6. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:160–5.
7. Fachinformation Diazepam AbZ 10 mg Tabletten. AbZ-Pharma GmbH, Ulm, Deutschland. Stand: April 2018.
8. Fachinformation Zyprexa®. Eli Lilly Nederland B.V., Utrecht, Niederlande. Stand: Februar 2020.
9. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2203–10.
10. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr* 2018;18:239.