

Schwere Dysphagie unter Risperidon

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Anwendung in der Gerontopsychiatrie

Georgios Papalampros, Dorothea Andreae, Stefan Kropp, Teupitz, Detlef Degner, Göttingen, Renate Grohmann, München, und Sermin Toto, Hannover

Ein 94-jähriger Patient entwickelte unter einer niedrig dosierten antipsychotischen Medikation mit Risperidon p. o. eine so massive Schluckstörung (Dysphagie), dass parenterale Flüssigkeitsgaben notwendig wurden und der Patient sich in seinem klinischen Zustand so verschlechterte, dass er als moribund beurteilt wurde. Der Patient war aufgrund einer aggressiven Verhaltensstörung im Rahmen einer schweren Demenz bei Alzheimer-Krankheit in stationäre psychiatrische Behandlung gekommen. Als Folgen der Infusionen kam es zu einer Entzündung im rechten Fuß an der Stelle der zuvor gelegten Venenverweilkanüle, zu Fieber und zu einer Thrombose der distalen Vena tibialis. Die Behandlung erfolgte unter anderen mit einer Antibiose. Ferner entwickelte der Patient ein hypoaktives Delir. Die Dysphagie war nach Absetzen von Risperidon rückläufig, eine Reexposition wurde nicht durchgeführt. Die unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) wurde innerhalb des AMSP-Projekts (AMSP e. V.) gemeldet, analysiert und als wahrscheinliche UAW klassifiziert.

Schlüsselwörter: Risperidon, antipsychotische Medikation im Alter, Demenz vom Alzheimer-Typ, Dysphagie, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), AMSP

Psychopharmakotherapie 2017;24:69–72.

Aggressive und agitierte Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten führen häufig zur stationären Aufnahme in eine psychiatrische Klinik. Die Behandlung dieser Patienten stellt eine besonders schwierige Aufgabe im klinischen Alltag dar. In der S3-Leitlinie Demenzen [3] wird Pharmakotherapie erst nachrangig nach allen verfügbaren sozialen Interventionen empfohlen. Wenn zur Behandlung Antipsychotika erforderlich werden, dann sollte Risperidon bevorzugt werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia).

Alternativ werden Haloperidol, Aripiprazol, Carbamazepin, Escitalopram mit niedrigerem Empfehlungsgrad genannt, Antidementiva als „nicht wirksam“ beschrieben [3].

Obwohl eine Verordnung, wenn möglich, vermieden werden soll, gibt es bei aggressivem Verhalten oder Wahn bei demenziellen Syndromen kaum eine Alternative. Neben Zuclopentixol ist Risperidon als einziges Mittel dafür zugelassen.

Fallvignette

Die stationäre Aufnahme des 94-jährigen Patienten erfolgte auf eine gerontopsychiatrische Station für Demenz-assoziierte Erkrankungen aufgrund von Verhaltensauffälligkeiten in der Kurzzeitpflege. Dort sei es zu körperlicher Aggression gegenüber dem Personal und Hinlauffenden im Rollstuhl gekommen, dazu wurde eine Stuhlinkontinenz beschrieben. Im Erstkontakt fiel eine Presbyakusis auf, die die Exploration erschwerte. Die Untersuchungsanforderungen konnten daraufhin nur begrenzt umgesetzt werden, eine Anamnese war ebenfalls nicht zu erheben. In der internistischen Untersuchung zeigte sich kein richtungsweisender Befund. Bei einer Größe von 1,70 m wog der Patient 72 kg. In der neurologischen Untersuchung fiel neben der Presbyakusis eine Sehinderung auf. Laborchemisch wurde ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate nachgewiesen, der als altersgerecht [6, 7] eingeschätzt

wurde. Eine internistische Komedikation war nicht vorhanden.

Psychopathologischer Befund

Im stationären Setting fiel ein angespannter und eher ablehnender Patient auf. Das Bewusstsein war durchgehend erhalten, Auffassung, Konzentration und Merkfähigkeit hingegen schwer gestört. Das formale Denken erschien inkohärent, verlangsamt im Tempo, ohne Anhalt für produktiv-psychotische Symptomatik. Die Stimmung war

Dr. med. Dorothea Andreae, Georgios Papalampros, Prof. Dr. med. Stefan Kropp, Asklepios Fachklinikum Teupitz, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Buchholzer Straße 21, 15755 Teupitz, E-Mail: d.andreae@asklepios.com

Priv.-Doz. Dr. med. Detlef Degner, Psychiatrische Klinik der Universität, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

*Dr. med. Renate Grohmann, Psychiatrische Klinik der LMU, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Dr. med. Sermin Toto, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover*

schwankend mit Phasen von Dysphorie und Gereiztheit, affektiv kaum modulierungsfähig. Der Tag-Nacht-Rhythmus war erhalten. Pflegerisch benötigte der Patient komplette Übernahme der Versorgung sowie Hilfestellung bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Er schluckte Nahrungsmittel ohne Auffälligkeiten.

Diagnostik und Behandlung

Das kraniale Computertomogramm (cCT) zeigte eine globale kortikale Atrophie mit frontotemporaler Betonung, eine vaskuläre Enzephalopathie, einen linksseitigen älteren striatokapsulären Infarkt mit auch kortikalen Anteilen im Bereich der Sylvischen Fissur, ohne Nachweis eines frischeren Infarkts. Ein kraniales Kernspintomogramm (cMRT) war bei dem schwer fñhrbaren Patienten nicht realisierbar. Die weitere Demenzdiagnostik mittels neuropsychologischer Testung und Lumbalpunktion war bei fehlender Compliance des Patienten ebenso nicht durchfñhrbar. Es wurde eine schwere Alzheimer-Krankheit vom gemischten Typ diagnostiziert. Die aggressive Symptomatik blieb trotz aktivierender Pflege und sensorischer Stimulation [4, 8, 13] bestehen. Am 9. Behandlungstag wurde leitliniengerecht [3] Memantin 5 mg angesetzt und wegen der aggressiven Verhaltensstörung zusätzlich das hochpotente Antipsychotikum Risperidon 0,25 mg/Tag verordnet. Nach guter Verträglichkeit erfolgte nach zwei Tagen die Aufdosierung auf 0,5 mg/Tag. Die Medikation und der weitere klinische Verlauf sind in **Abbildung 1** zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse

Am 5. Tag nach durchgängiger Gabe von 0,5 mg/Tag Risperidon kam es zu ausgeprägter Vigilanzminderung sowie gurgelndem Stimmklang und zäher Sekretanstauung an den Gaumenbögen im Sinne einer Dysphagie. Gleichzeitig fiel ein respiratorischer Infekt auf.

Medikation	Tag																								
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24							
Memantin [mg]	5	=	=	=	=	=	=																		
Risperidon [mg]	0,25	=	0,5	=	=	=	=																		
Flüssigkeit und Nutriflex								i.v.	=	=	=	=	=	=											
Symptome																									

Abb. 1. Medikation und klinischer Verlauf

In der Dysphagie-Diagnostik ergab der H₂O-Test nach Daniels ein erhebliches Aspirationsrisiko. Die Flüssigkeit wurde nicht wahrgenommen und verblieb somit im Mundraum ohne Schluckreaktion. Im Breischluck gab es eine zeitnahe Schluckreaktion – jedoch unzureichend, viele orale Residuen verblieben und wurden nicht abgeschluckt, mussten entfernt werden. Die Logopädin empfahl „Kostphase 0!! wegen akuter Aspirationsgefahr“. Deshalb wurde von einer weiteren oralen Nahrungs- und Flüssigkeitsverabreichung abgesehen. Die Medikation mit Risperidon wurde abgesetzt und eine intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und parenteraler Ernährung begonnen. Memantin wurde pausiert. Der Patient verschlechterte sich im Allgemeinzustand, wirkte moribund. Angesichts der fehlenden Compliance war die Ernährung durch eine transnasale Magensonde nicht möglich. Deshalb erfolgte die parenterale Verabreichung von Flüssigkeiten durch eine Venenverweilkanüle, was der Patient initial nicht tolerierte. Daraufhin wurde eine Punktionsstelle im rechten Fuß gewählt. Im erneuten logopädischen Konsil sieben Tage später zeigte sich die Dysphagie rückläufig; der Patient war wacher, gute spontane Schluckreaktionen wurden beobachtet. Der Patient wurde hochkalorisch ernährt und erholte sich. Am nächsten Tag fiel auf, dass der rechte Fuß und Unterschenkel ödematös, gerötet und überwärmt waren. Klinisch war der Patient febril (Tempe-

ratur bei höchstens 38,2°C). Im Labor fanden sich ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) mit 15,64 mg/dl (Referenzbereich: <1 mg/dl) und eine Creatinin-Steigerung auf 133 µmol/l (Referenzbereich 62–106 µmol/l). Die Venenverweilkanüle wurde sofort entfernt, es wurde eine Doppleruntersuchung durchgefñhrt, die eine Thrombose der distalen Vena tibialis posterior mit Hinweisen auf Entzündung im Fuß und distalen Unterschenkel-Bereich rechts ergab. Der Patient wurde bewusstseinsgetrñbt, reagierte kaum auf Ansprache, fñhrte ineffektive Bewegungen aus, sodass von einem multifaktoriellen hypoaktiven Delir bei Infektion ausgegangen wurde. In der Blutkultur ergab sich ein Koagulase-negativer Staphylococcus, was bei fehlendem Nachweis prädisponierender Faktoren als sekundäre Verunreinigung beurteilt wurde. Auf eine weitere Gabe von Antipsychotika wurde verzichtet und vorrangig die Entzündung antibiotisch, initial intravenös und im Verlauf oral, behandelt. Der weitere Verlauf gestaltete sich unkompliziert. Die delirante Symptomatik remittierte rasch, der Patient war nun gut pflegefähig, psychomotorisch ruhig und konnte einfache Aufforderungen umsetzen. Eine Indikation für weitere Neuroleptie war nicht gegeben. Nach Absetzen von Memantin erfolgte die Einstellung des Patienten auf Rivastigmin transdermal, was er auch gut vertrug. Die Entlassung erfolgte in insgesamt gebessertem psychopathologischen und körperlichem Zustand.

Diskussion

Der vorliegende Fall wurde im Rahmen des AMSP diskutiert und die Dysphagie als wahrscheinliche UAW von Risperidon gewertet; Schluckstörungen sind darunter bekannt [5, 14] und der zeitliche Zusammenhang war eindeutig (Aufreten am 7. Tag, vollständige Rückbildung nach Absetzen). Ein Auftreten der Schluckstörung im Rahmen der Grundkrankheit schied aufgrund des Verlaufs aus. Es war neben Risperidon keine weitere Medikation außer Memantin gegeben worden; unter Memantin sind Schluckstörungen nicht bekannt.

Risperidon ist ein Antipsychotikum der zweiten Generation, das primär zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen worden ist. Die unerwünschten Wirkungen auf das extrapyramidale System sollen in der Regel geringer sein als bei Antipsychotika der ersten Generation. Die Studienlage dazu ist aber uneinheitlich [2, 9].

Für Risperidon, Olanzapin und Quetiapin wurde in mehreren klinischen Studien eine signifikante Wirksamkeit bei aggressivem Verhalten und Agitation im Alter nachgewiesen. Die optimale Dosis von Risperidon beträgt für die Mehrzahl der Patienten 0,5 mg 3-mal täglich [1]. Unter den klassischen Antipsychotika gibt es nur für Haloperidol einzelne Studien. Die Symptome besserten sich bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, um 48 bis 65%, bei mit Placebo behandelten Patienten um 30 bis 48%. Das heißt: Die Effektstärke der genannten Antipsychotika war mit einem mittleren Behandlungseffekt von 18 Prozentpunkten und einer Number-needed-to-treat (NNT) von 5 bis 14 insgesamt jedoch gering. Dagegen ist die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse und von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) im Gegensatz zu Placebo deutlich erhöht. Man muss jedoch kritisch anmerken, dass in den relevanten Studien als Endpunkte meist globale Symptom-Rating-Scales verwendet wurden, die nur bedingt klinisch relevante Ergebnisse liefern, da sie keine Rück-

schlüsse auf einzelne Symptome zulassen [10].

Zusätzlich ergab eine Metaanalyse von 17 kontrollierten klinischen Studien, dass die Mortalität der älteren Patienten mit Demenz, die mit Antipsychotika der zweiten Generation behandelt wurden, höher war als unter Placebo. In Placebo-kontrollierten Studien in dieser Patientenpopulation lag die Mortalitätsinzidenz bei den mit Risperidon behandelten Patienten bei 4,0% verglichen mit 3,1% bei den Patienten unter Placebo. Das Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall) betrug 1,21 (0,7; 2,1). Das mittlere Alter der Patienten, die verstorben sind, lag bei 86 Jahren (Altersspanne 67–100). Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind [5].

Bei einer Behandlung mit Risperidon können als häufige Nebenwirkungen im klinischen Alltag Parkinson-ähnlicher Tremor, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit auftreten. Risperidon hemmt die Übertragung von Dopamin durch seine antagonistische Wirkung auf postsynaptische D₂-Rezeptoren. Da der Überträgerstoff Dopamin maßgeblich an körperlichen Bewegungsabläufen beteiligt ist, können neben psychischen, vegetativen (z. B. vermehrter Speichelfluss) und hormonellen Nebenwirkungen vor allem motorische Störungen extrapyramidaler Natur auftreten [5]. Schluckstörungen können mit und ohne begleitende extrapyramidale UAW auftreten; im vorliegenden Fall waren keine solchen Störungen zusätzlich dokumentiert. Als weitere pathophysiologische Mechanismen sind Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem und damit auf die glatte Muskulatur des Ösophagus, vermehrter Speichelfluss oder auch Mundtrockenheit sowie sedative Effekte und damit vermehrtes Aspirationsrisiko zu nennen [11, 12]. Schluckstörungen können zu lebensbedrohlichen Situationen führen, ihre rasche Erkennung ist deshalb besonders wichtig.

Bei hochbetagten dementen Patienten mit herausforderndem Verhalten gibt es regelmäßig ein therapeutisches Dilemma: Eine schnelle medikamentöse Intervention wird gewünscht, auch von den Angehörigen oder vom Pflegepersonal, dieser stehen jedoch ausgeprägte Risiken gegenüber. Dosierungen müssen sehr vorsichtig gewählt werden wegen der besonderen Empfindlichkeit, unter anderem wegen der verringerten Leber- und Nierenleistung im hohen Alter. Alternativen bestehen kaum; die mäßige Wirksamkeit von Antidementiva, stimmungsstabilisierenden Medikamenten (Carbamazepin und Valproinsäure) und einigen Antidepressiva (Citalopram, Trazodon) ist in den meisten Fällen mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verbunden. Möglicherweise werden künftige Medikamente bei günstigerem Nebenwirkungsprofil eine größere Wirksamkeit zeigen, beispielsweise Pregabalin [15]. Zu guter Letzt ist bei älteren Patienten die Wirksamkeit der Medikation eher indirekt beurteilbar, die Besserung zeigt sich in der Verhaltensbeobachtung und betrifft in den meisten Fällen die gute Pflegefähigkeit des Patienten.

Zusammenfassend birgt die Behandlung mit Antipsychotika im Alter zahlreiche Risiken. Ein Beispiel dafür stellt der vorliegende Fall einer lebensbedrohlichen Dysphagie dar. Die berufsgruppenübergreifende durchgängige Diagnostik, mit kontinuierlicher Beobachtung und Dokumentation des klinischen Bilds mit Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wäre der erste Schritt zur Minimierung der Risiken. Bei Verschlechterung sollte immer an einen Versuch des Absetzens der zuletzt verordneten Medikation gedacht werden.

Interessenkonflikterklärung

Dorothea Andreae, Detlef Degner, Renate Grohmann, Stefan Kropp: Keine Interessenkonflikte
Sermin Toto: Honorare für Vorträge von Janssen, Servier.

Severe dysphagia during risperidone therapy

A 94-year-old patient developed massive dysphagia taking a low-dose antipsychotic medication with risperidone p. o. so that parenteral fluids had

to be administered and his clinical state deteriorated rapidly.

The initial emergency hospitalization had been necessary due to aggressive behavior in the context of severe Alzheimer's disease. After receiving fluids the patient developed febrile inflammation in the foot where the intravenous catheter was previously placed and thrombosis of the distal tibial vein. Subsequent hypoactive delirium was etiologically treated with antibiotics. Dysphagia subsided completely after discontinuation of risperidone (re-exposure was not performed) and the patient's general state improved markedly. The adverse drug reaction (ADR) was reported within the AMSP project (AMSP e. V.), analyzed and classified as a probable adverse drug reaction. **Key words:** Risperidone, antipsychotic medication, elderly people, dementia in Alzheimer's disease, dysphagia, adverse drug reaction (ADR), AMSP

Literatur

1. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2015.
2. Csernansky JG, et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16–22.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie „Demenzen“. Langversion – vom 24.1.2016.
4. Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E. The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986;41:611–6.
5. Fachinformation Risperdal, Mai 2015.
6. http://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.
7. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
8. Hansen NV, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004989.
9. Leuner K, Müller WE, Pauly A, Wolf C. Antipsychotika bei Älteren. Berechtigte Indikationen. *Pharmazeut Ztg online*, Ausgabe 29/2013.
10. Lieberman A, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
11. Maddalena AS, Fox M, Hofmann M, Hock C. Esophageal dysfunction on psychotropic medication. A case report and literature review. *Pharmacopsychiatry* 2004;3:134–8.
12. Marliani B. Medikamentenassoziierte Schluckstörungen. Zur Relevanz der Medikamentenanamnese für die Diagnostik neurogener Dysphagien. *Forum Logopädie* 2014;28:18–21.
13. Remington R. Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nurs Res* 2002;51:317–23.
14. Stewart JT. Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia* 2003;18:274–5.
15. Wolter DK. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 2009;22:17–56.

Termine

20. bis 23. April 2017

**Vancouver, Kanada
6th World Congress on ADHD**

Information:
<http://www.adhd-congress.org>

22. bis 28. April 2017

**Boston, USA
AAN Annual Meeting 2017**

Information:
<http://www.aan.com/conferences/2017-annual-meeting/>

27. bis 29. April 2017

**Leipzig
61. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)**

Information:
<http://www.dgkn-kongress.de>

3. bis 6. Mai 2017

**Wien, Österreich
Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga**

Information:
<http://www.epilepsie-tagung.de>

4. bis 6. Mai 2017

**Baden-Baden
10. Deutscher Kongress für Parkinson und andere Bewegungsstörungen und 6. Deutscher Botulinumtoxin Kongress**

Information:
<http://www.dpg-kongress-2017.de>

24. bis 26. Mai 2017

**Berlin
ESC 2017
26th European Stroke Conference**
Information: <http://www.eurostroke.eu>

17. bis 18. Juni 2017

**Berlin
AGNP-Psychopharmakologie-Tage 2017**
Information:
<https://kongress.agnp.de/agnp-psychofarmakologie-tage-2017/>

18. bis 22. Juni 2017

Kopenhagen, Dänemark

13th World Congress of Biological Psychiatry

Information:
<https://www.wfsbp-congress.org>

24. bis 27. Juni 2017

**Amsterdam, Niederlande
3rd Congress of the European Academy of Neurology**

Information:
<https://www.ean.org/amsterdam2017/>

2. bis 5. September 2017

**Paris, Frankreich
30th ECNP Kongress 2017**

Information:
<http://2017.ecnp.eu/>

9. September 2017

**Bremen
NEURO 2017**
Information:
<http://www.neuro2017.de>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>