

# Gewichtsverlust unter Kombination von Olanzapin und Trimipramin

## Fallbeschreibung einer Gewichtsreduktion von 20 kg nach Umstellung von Perazin/Promethazin

Felix Hohl-Radke, Berlin

Unter den atypischen Antipsychotika führen Clozapin und Olanzapin am häufigsten zu einer medikamenteninduzierten Gewichtszunahme. Hier wird jedoch über einen Fall berichtet, bei dem es unter Umstellung der medikamentösen Therapie von Perazin/Promethazin auf Olanzapin/Trimipramin bei einer jüngeren Patientin mit rezidivierender akuter polymorph-psychotischer Störung (zykloide Psychose) zu einem Gewichtsverlust von 20 kg innerhalb von acht Monaten kam. Der pathophysiologische Mechanismus der Gewichtsabnahme bleibt hypothetisch, die pharmakogene affektive Stabilisierung unter der Kombination von Olanzapin und Trimipramin könnte in diesem Fall aber mit ursächlich sein.

**Schlüsselwörter:** Olanzapin, Trimipramin, Gewichtsverlust, akute polymorph-psychotische Störung, zyklische Psychose

*Psychopharmakotherapie 2008;15:24–6.*

Olanzapin (Zyprexa®) ist ein neueres atypisches Antipsychotikum mit sedierenden Nebenwirkungen. Neben der Behandlung der primär schizophrenen Erkrankungen kann es in Deutschland zur Behandlung bipolarer Störungen eingesetzt werden. Mit den in letztgenannter Indikation derzeit weltweit wohl am häufigsten eingesetzten Substanzen Valproinsäure und Lithium(salze) teilt Olanzapin die unerwünschte Nebenwirkung einer oft ausgeprägten Gewichtszunahme [6, 27]. Unter den moderneren Antipsychotika führt Olanzapin neben Clozapin (z. B. Leponex®) am häufigsten zu einer relevanten Gewichtszunahme [9]. Eventuell ist eine Reduktion dieses Effekts durch die Einnahme des Präparats als Schmelztablette zu erreichen [4].

Hier wird über einen Fall berichtet, in dem es bei einer jüngeren Patientin unserer Klinik, die seit vielen Jahren an einer rezidivierend auftretenden akuten polymorph-psychotischen Störung erkrankt ist, nach Umstellung der medikamentösen Therapie von Perazin und Promethazin auf Olanzapin und Trimipramin bemerkenswerterweise inner-

halb eines Dreivierteljahrs zu einer Gewichtsreduktion um 20 kg und damit zu einer Normalisierung des Körpergewichts kam.

Die nachfolgende Kasuistik wurde anhand der Beobachtung des klinischen Verlaufs über zwei Jahre und durch dezidierte Recherche der Vorgeschichte (Durchsicht aller verfügbarer Klinikakten und neuerliche Überprüfung und Ergänzung der so gewonnenen Daten aufgrund der ausführlichen subjektiven Schilderung der Krankheitsanamnese durch die Patientin) erstellt.

### Kasuistik

Die heute 34-jährige Patientin wurde in ihrem 18. Lebensjahr erstmals in einer psychiatrischen Klinik behandelt. Zwei Jahre später kam es dann zum Auftreten klinisch manifester psychotischer Symptome und Zuordnung der Diagnose „Schizophrenie“. In den folgenden zweieinhalb Jahren seien ihr unter Fortführung dieser Diagnose längerfristig verschiedene Antipsychotika verordnet worden, unter anderem Haloperidol, Perazin und Flupentixoldecanoat.

In dieser Zeit (1990–1994) und auch zuvor habe die 185 cm große Frau ein recht stabiles Körpergewicht um 65 bis 70 kg aufgewiesen (BMI: 19–20 kg/m<sup>2</sup>). Anamnestic finden sich keine Hinweise für eine Essstörung. Von 1997 bis 2003 wurde die Patientin durchgehend mit einer medikamentösen Kombinationstherapie von Perazin (300–400 mg/d) und Promethazin (100 mg/d) behandelt. In dieser Zeit erfolgten ungefähr zehn vollstationäre Behandlungen in psychiatrischen Kliniken vor allem wegen starker affektiver Schwankungen (Wechsel zwischen ängstlicher und euphorisch-ekstatischer Symptomatik). Man habe ihr einmal mitgeteilt, dass sie nun (unter kontinuierlicher Gabe von Perazin) an einer manisch-depressiven Krankheit leide.

Unter diesem Therapieregime kam es bei der Patientin in den Jahren 1997 bis 2003 zu einer stetigen Zunahme

*Dr. med. Felix Hohl-Radke, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik/Memory Clinic, Vivantes Klinikum Spandau, Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin, E-Mail: Felix.Hohl-Radke@vivantes.de*

des Körpergewichts bis auf 95 kg (BMI 28 kg/m<sup>2</sup>; Zunahme von >25 % im Vergleich zum langjährigen Normalgewicht ohne Hinweis auf chronische depressive Verstimmung oder körperliche Erkrankung).

2003 wurde Perazin bei ungenügender Wirkung abgesetzt und die medikamentöse Therapie auf Olanzapin in einer Dosis von 20 mg/d in Kombination mit Trimipramin 150 mg/d umgestellt. Olanzapin war initial als Schmelztablette verabreicht worden, im Verlauf des stationären Aufenthalts wurde auf die normale Tablettenform umgestellt, diese Darreichungsform wurde auch nach der Entlassung ambulant ordiniert. Trimipramin (in Tablettenform) wurde vor allem wegen erheblicher Schlafstörungen verordnet.

Unter dieser so bis 2006 fortgeführten Kombinationstherapie, die von der Patientin auch im ambulanten Setting regelmäßig eingenommen wurde, reduzierte sich ihr Körpergewicht bei guter Stimmung und stabilem psychopathologischem Status im Verlauf von acht Monaten spontan um 20 kg auf dann 75 kg (BMI 22 kg/m<sup>2</sup>). Die Patientin hält dieses Gewicht ohne weitere diätetische Maßnahmen seither mit geringeren Schwankungen. Als letzte Entlassungsmedikation wurde im Jahr 2006 nach erneuter Klinikbehandlung eine Kombinationstherapie aus Olanzapin 20 mg/d, Lithiumacetat retardiert 450 mg/d, Lamotrigin 150 mg/d und (passager) Mirtazapin 30 mg/d verordnet.

Übrige Anamnese: 1997 bis 1998 gelegentlicher Drogenkonsum (Haschisch und „Speed“ in geringeren Mengen, je einmalig LSD und Psilocybin-Konsum), im Folgenden gelegentlicher Haschisch- und „Speed“-Konsum sehr unregelmäßig in geringen Mengen, seit 2001 Verzicht auf jegliche (illegale) Drogeneinnahme. Alkohol sehr selten in geringen Mengen, Zigaretten: etwa eine Packung/Tag seit Adoleszenz.

Erste Klinikbehandlung im Alter von 4 Jahren wegen ätiologisch unklarer generalisierter zerebraler Anfälle, in diesem Rahmen antikonvulsive Medikation bis 1984, ansonsten keine somatischen Erkrankungen, internistisch-neu-

rologischer Untersuchungsbefund ohne Pathologika. Seit 2006 ambulante gynäkologische Hormon-Substitutionsbehandlung mit Chlormadinonacetat und Estradiolvalerat, da ein prämenstruelles Syndrom gelegentlich psychotische Episoden triggerte.

Im EEG 1998 einmalig linksfrontotemporal diskret erhöhte Anfallsbereitschaft bei fehlenden klinischen Hinweisen auf ein iktales Geschehen und Normalbefunden in diversen anderen EEGs. CCT-Untersuchungen, EKGs und Laborwerte waren im Verlauf ohne pathologischen Befund.

Familien- und Berufsanamnese: Unauffällige Familienanamnese, nach Hauptschulabschluss verschiedene Arbeitsstellen in geschützten Einrichtungen und auf dem „ersten“ Arbeitsmarkt. Bisher mehrere länger dauernde feste Partnerschaften. Nach Auszug aus dem Elternhaus zunächst Wohngemeinschaft für psychisch Kranke, seit 1998 wohnt die Patientin allein in eigener Wohnung.

## Diskussion

Die zyklischen Psychosen (K. Leonhard) mit ihren Unterformen Angst-Glücks-Psychose, Motilitätspsychose und Verwirrtheitspsychose [17] entsprechen in Symptomatik und Verlauf nicht zwangsläufig den schizoaffektiven Psychosen oder den polymorphen psychotischen Episoden der ICD-10, sind aber einer stabilen Kategorie von bipolar-affektiven Erkrankungen mit psychotischen Symptomen zuzuordnen [21, 28]. Diagnostisch liegt bei der Patientin auch retrospektiv seit 1992 durchgehend das Bild einer Angst-Glücks-Psychose mit gelegentlicher Beimischung von Elementen der Motilitätspsychose vor. Das hier kasuistisch geschilderte Krankheitsbild entspricht dabei nach ICD-10 einer rezidivierenden polymorphen psychotischen Störung.

Der psychopathologische Befund in den akuten Krankheitsphasen war jeweils geprägt von einer relativ abrupt beginnenden ängstlich-paranoiden Symptomatik im raschen Wechsel mit selbsteren kurzen euphorischen Episoden. Daneben beherrschte eine zeitgleich

mit der affektiven Symptomatik auftretende „schizophrenieartige“ psychopathologische Symptomatik mit formalen Denkstörungen, Sinnestäuschungen, Ich-Störungen und psychomotorischen Auffälligkeiten das klinische Bild. Akuten psychotischen Phasen folgten im Verlauf der Erkrankung gelegentlich einige Wochen andauernde depressive Phasen. Im Intervall kam es psychopathologisch (unter laufender Medikation) immer wieder zu einer Vollremission bei allerdings noch leicht erhöhter psychischer Vulnerabilität.

Unter den atypischen Antipsychotika führen Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon am häufigsten zu einer *medikamenteninduzierten Gewichtszunahme* [6, 9, 27]. Auch das klassische trizyklische Antidepressivum Trimipramin führt üblicherweise eher zu einer Gewichtszunahme [10, 11]. Diese unerwünschte Nebenwirkung kann im Falle von Olanzapin möglicherweise durch die Darreichungsform [4] und durch die Komedikation positiv beeinflusst werden [22]. Die Teilnahme an Psychoedukations-gestützten Diätprogrammen kann das Körpergewicht in gesundheitlichem Sinne positiv beeinflussen [1, 26]. Eine Abhängigkeit der medikamenteninduzierten Gewichtsänderung vom Raucher-/Nichtraucher-Status findet sich bei Olanzapin – im Gegensatz etwa zu Risperidon – offenbar nicht [16]. Der genaue Pathomechanismus der psychopharmakogen induzierten Gewichtszunahme ist derzeit noch unklar.

Eine *Gewichtsabnahme* unter langfristiger Verabreichung von Olanzapin oder unter Umstellung der antipsychotischen Dauermedikation auf Olanzapin wird dagegen nur sehr selten beschrieben [3, 18] oder erfolgt im Rahmen der Normalisierung des Körpergewichts bei psychopathologischer Stabilisierung [14]. Der letztgenannte Modus wäre für unsere Patientin zu postulieren, kam es doch in diesem Fall unter Umstellung auf die Kombination von Olanzapin und Trimipramin zu einer Reduktion des Körpergewichts und BMI zurück auf das langjährige Normgewicht der Patientin. Hier dürfte aus unserer Sicht in diesem Fall die Stabilisierung der affektiven Sym-

ptome unter der Kombination von Olanzapin und Trimipramin eine entscheidende Einflussgröße darstellen.

Allerdings ist zu bemerken, dass es bei der Patientin in den letzten Jahren unter Olanzapin auch zu einer verstärkten Wahrnehmung eines prämenstruellen Stimmungstiefs mit teilweise dadurch ausgelösten psychotischen Episoden kam, möglicherweise dadurch, dass Olanzapin infolge der im Gegensatz zu anderen Neuroleptika geringen oder fehlenden Prolactinwert-Erhöhung oft zu einer Restabilisierung des weiblichen Zyklus führt [20]. Dabei sind gerade die zykliden Psychosen durch Hormonschwankungen besonders beeinflussbar [23]. Das Vollbild eines prämenstruellen dysphorischen Syndroms war in diesem Fall nicht zu diagnostizieren, vielmehr lagen bei der Patientin ausgeprägte Lutealphasen-abhängige Stimmungsschwankungen im Sinne eines prämenstruellen Syndroms (PMS) vor, die gelegentlich polymorph-psychotische Phasen triggerten [12, 19, 25]. Es wurde daher später durch die behandelnde Gynäkologin die oben genannte Hormonsubstitution mit Chlormadinonacetat und Estradiolvalerat in Absprache mit unserer Klinik etabliert.

Einen möglichen Faktor für die bemerkenswerten spontane Gewichtsabnahme könnte in diesem Fall die pharmakologisch induzierte *affektive Restabilisierung* der bei der Patientin zu Beginn der Krankheit oft auch im Intervall sehr ausgeprägten ängstlich-depressiven Symptomatik darstellen. Die Patientin berichtete über eine lange Phase sehr starker affektiver Schwankungen unter Perazin mit deutlicher Besserung nach Umstellung auf Olanzapin. Dabei wäre zu postulieren, dass Perazin in diesem Fall zwar die schizophreniformen Symptome minimierte, die affektive Schwankung jedoch unbeeinflusst fortbestand. Olanzapin vermochte hier offenbar sowohl die psychotischen „Positiv“-Symptome als auch die affektiven Schwankungen zu reduzieren. In einem spanischen Fallbericht wird analog über die rasche Besserung insbesondere der affektiven Symptome einer zykliden Psychose (Angst-Glücks-Psychose mit

Elementen einer Verwirrtheitspsychose) unter Therapie mit Olanzapin in Kombination mit Paroxetin berichtet [5]. Ähnliches könnte für die Kombination Fluoxetin/Olanzapin gelten [22]. Analog wurde in letzter Zeit auch über eine reduzierte Gewichtszunahme unter Olanzapin bei gleichzeitiger antidepressiver Behandlung mit Reboxetin und auch unter Kombination mit Bupropion berichtet [8, 24]. Neben einer Besserung der präfrontalen Hirnfunktion unter Therapie mit atypischen Neuroleptika im Vergleich zu konventionellen Präparaten bei zykliden Psychosen könnte Olanzapin auch in Monotherapie spezifisch die depressive Begleitsymptomatik bei schizoaffektiven Störungen verbessern [7, 13]. So könnte der stimmungsstabilisierende Effekt von Olanzapin in Kombination mit dem antidepressiven und schlafregulierenden Effekt von Trimipramin hier möglicherweise den entscheidenden Wirkfaktor für die Gewichtsreduktion darstellen. Vor diesem Hintergrund wäre der Einsatz von Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei rezidivierenden akuten polymorph-psychotischen Episoden (zykliden Psychosen) auch aufgrund des dort sehr häufig auftretenden „rapid cycling“ zu bedenken [2, 15].

Als Unterstützung für die Erstellung dieser Kasuistik wurde durch die Firma Lilly ein Betrag von 300 Euro auf das Drittmittelkonto der Klinik gezahlt.

#### Weight-loss in combining olanzapine and trimipramine

Case report of a 20 kg weight reduction after switching medical treatment from perazine/promethazine to olanzapine/trimipramine in a case of a younger woman suffering from a recurrent acute polymorphic psychotic disorder.

During atypical antipsychotic agents, clozapine and olanzapine are in high-risk for medical-induced weight-gain. However, we report a 20 kg weight-loss within 8 months after switching medical treatment from perazine/promethazine to olanzapine/trimipramine in a case of a younger woman suffering from a recurrent acute polymorphic psychotic disorder (cycloid psychosis). The pathophysiological mechanism of weight-loss remains hypothetical, but the pharmacological mood-stabilizing effect of combining olanzapine/trimipramine may be one possible cause.

**Keywords:** Olanzapine, trimipramine, weight-loss, acute polymorphic psychotic disorder, cycloid psychosis

#### Literatur

- Ball PM, Coons VB, Buchanan RW. *Psychiatr Serv* 2001;52:967–9.
- Ban TA. *Psychopathology* 1990;23:331–8.
- Cohen JA, Perel JM. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:617–20.
- De Haan L, Van Amelsvoort T, Rosien K, Linszen D. *Psychopharmacology* 2004;175:389–90.
- Dolengevich Segal H, Saiz Ruiz J. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:323–6.
- Drieling T, Biedermann NC, Schärer LO, Strobl N, et al. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75:65–80.
- Ehlig AC, Zielasek J, Herrmann MJ, Ringel T, et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:299–307.
- Gadde KM, Zhang W, Foust MS. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:409–13.
- Gentile S. *Drug Saf* 2006;29:303–19.
- Harris B, Young J, Hughes B. *Br J Psychiatry* 1986;148:590–2.
- Himmerich H, Fulda S, Kunzel HE, Pfennig A, et al. *Neuropsychobiology* 2005;52:11–6.
- Karadag F, Akdeniz F, Erten E, Pirildar S, et al. *Bipolar Disord* 2004;6:253–9.
- Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, Adams DH, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157–62.
- Koga M, Nakayama K. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:75–6.
- Krüger S, Bräunig P. In: Bräunig P (Hrsg.). *Emotionspsychopathologie und zyklide Psychosen*. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag, 1995:223–40.
- Lasser RA, Mao L, Gharabawi G. *Schizophr Res* 2004;66:163–7.
- Leonhard K. Hrsg. von H. Beckmann. 7. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1995.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, et al. [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:436–7.
- Miller MN, Miller BE. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:135–49.
- Neumann NU, Frasch K. *Nervenarzt* 2001;72:876–8.
- Peralta V, Cuesta MJ. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:53–62.
- Perrone JA, Chabla JM, Hallas BH, Horowitz JM, et al. *BMC Pharmacol* 2004;4:27.
- Pfuhlmann B, Stoeber G, Beckmann H. *Curr Psychiatr Rep* 2002;4:185–9.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, et al. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;192:441–8.
- Schwärzler B, Hautzinger M. *Nervenarzt* 2002;73:65–70.
- Scocco P, Longo R, Caon F. *Eat Behav* 2006;7:115–24.
- Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, et al. *Psychiatr Serv* 2002;53:842–7.
- Zaudig M. *Psychopathology* 1990;23:233–42.

Das ausführliche Literaturverzeichnis finden Sie auf unserer Website beim Inhaltsverzeichnis des aktuellen Hefts:

[www.ppt-online.de](http://www.ppt-online.de) > Inhalt > Heft 1