

Respiratorische Insuffizienz mit Koma nach Lorazepam-Einnahme

Komplikation bei einer Patientin mit generalisierter Angststörung und fortgeschrittener COPD

Felix Krummenauer, Tom Bschor, Erika Valle, Berlin, Detlef Degner, Göttingen, Renate Grohmann, München, und Sermin Toto, Hannover

Eine 61-jährige Patientin mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Stadium GOLD 4, arterieller Hypertonie, Hypothyreose und generalisierter Angststörung entwickelte etwa 30 Minuten nach Einnahme von 1 mg Lorazepam rasch eine respiratorische Insuffizienz mit Koma bei massiv erhöhtem CO₂ (CO₂-Narkose) mit Intubationspflichtigkeit und intensivmedizinischer Behandlung. Die Patientin konnte noch am selben Tag extubiert und nach Ausschluss einer Infektexazerbation nach drei Tagen auf die psychiatrische Station rückverlegt werden. Bereits in den vergangenen zwei Jahren hatte sie ohne berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Lorazepam bei starken Ängsten eingenommen. Die Weiterbehandlung erfolgte psychiatrisch-psychotherapeutisch sowie zusätzlich schlafunterstützend mit 15 mg/Tag Mirtazapin. Es kam zu keiner erneuten respiratorischen Insuffizienz.

Der Fall wurde der AMSP-Zentrale gemeldet und als wahrscheinliche UAW eingestuft.

Schlüsselwörter: Lorazepam, generalisierte Angststörung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), respiratorische Insuffizienz, CO₂-Narkose, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), AMSP

Psychopharmakotherapie
2017;24:283–5.

Im Folgenden soll ein Überblick über den vorliegenden Fall gegeben und der Einsatz von Benzodiazepinen bei generalisierter Angststörung, insbesondere bei komorbid chronisch obstruktiver Lungenerkrankung diskutiert werden.

Fallbericht

Eine 61-jährige Patientin wurde aufgrund einer seit zwei Jahren verstärkten generalisierten Angststörung (ICD-10: F41.1) mit ausgeprägtem Vermeidungsverhalten elektiv stationär aufgenommen.

Seit etwa zwei Jahren war sie ambulant mit Citalopram 30 mg/Tag und Mirtazapin 30 mg/Tag behandelt worden. Hierunter hatte sich bisher lediglich eine Schlafstabilisierung gezeigt, zu einer Besserung der Angstsymptome war es jedoch nicht gekommen. Eine ambulante Psychotherapie hatte noch nicht stattgefunden. Einmalig war die Patientin circa 12 Jahre zuvor tagesklinisch behandelt worden.

Um sich zu beruhigen, trank die Patientin über sechs Monate hinweg täglich 0,5 l Bier ohne Anzeichen für eine Abhängigkeit; weitere Suchtstoffe wurden nicht konsumiert. Bei der Mutter der Patientin habe eine Alkoholabhängigkeit bestanden.

An somatischen Erkrankungen bestand eine COPD im Stadium GOLD 4. Die Patientin nutzte seit circa drei Monaten ganztags ein Heimsauerstoffgerät mit 2 bis 2,5 l/min und nahm inhalativ täglich 1 Hub Indacaterol/Glycopyrronium 85/43 µg sowie viermal täglich 1 Hub Salbutamol/Ipratropium 2,5 mg/125 µg. Zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie erhielt sie 80 mg/Tag Valsartan und 5 mg/Tag Amlodipin,

außerdem 100 mg/Tag Acetylsalicylsäure (ASS). Eine Hypothyreose wurde mit 75 µg/Tag Levothyroxin substituiert, zur Ulkusprophylaxe nahm die Patientin 40 mg/Tag Pantoprazol ein.

Aktuell bestanden ganztags diffuse Angstgefühle mit Meidung, das Haus zu verlassen, eingeschränkter Körperpflege sowie Vermeidung, sich nach dem Essen hinzulegen aus einer Angst heraus, dann bei vollem Magen zu ersticken. Im Rahmen der COPD bestanden zusätzlich ganztags ausgeprägte Ängste, keine Luft mehr zu bekommen. Mehrmals täglich traten mehrminütige Panikattacken auf. Bei Aufnahme bestand zudem ein depressives Syndrom mit gedrückter Stimmungslage, Affektlabilität, Antriebs- und Interessenminderung, reduzierter Konzentration, psychomotorischer Unruhe sowie Durchschlafstörungen mit Früherwachen.

Bereits kurz nachdem die Patientin von ihrem Ehemann zur Aufnahme auf die Station gebracht wurde, wurde sie zunehmend dyspnoisch. Der Ehemann konnte berichten, dass sie, um Ängste vor der Wegstrecke zu überstehen, etwa 30 Minuten vor Ankunft in der psychia-

Dr. med. Felix Krummenauer, Prof. Dr. med. Tom Bschor, Erika Valle, Schlosspark-Klinik, Abteilung Psychiatrie, Heubnerweg 2, 14059 Berlin, E-Mail: felix.krummenauer@schlosspark-klinik.de
Priv.-Doz. Dr. med. Detlef Degner, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

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

Dr. med. Sermin Toto, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

trischen Klinik 1 mg Lorazepam per os eingenommen hatte. Sieben Stunden später musste sie bei starker Dyspnoe und zunehmender Vigilanzminderung auf die Intensivstation im Hause verlegt werden. Dort zeigte sich die periphere Sauerstoffsättigung bei 78% bei zyanotischer, mittlerweile komatöser Patientin. In der arteriellen Blutgasanalyse zeigte sich eine Hyperkapnie mit >150 mmHg CO_2 -Partialdruck, was die Diagnose der respiratorischen Insuffizienz bestätigte. Der pH-Wert lag initial bei 7,06.

Unter nichtinvasiver Beatmung mit 60% inspirativem Sauerstoffanteil (FiO_2) sowie Inhalation mit Prednisolon zeigte sich keine Besserung, sodass die Patientin intubiert und kontrolliert beatmet wurde. Hierunter besserten sich die Blutgase rasch, sodass noch am selben Tag extubiert und die Patientin unter Sauerstoff per Nasensonde mit einer Laufrate von 2,5 l/h und CPAP-Gerät pulmonal stabil gehalten werden konnte. Laborchemisch und mittels Röntgen-Thorax konnte eine Infektexazerbation der COPD ausgeschlossen werden.

Nach dreitägigem Aufenthalt auf der Intensivstation wurde die Patientin auf die psychiatrische Normalstation zurückverlegt. Die Weiterbehandlung erfolgte vorwiegend psychotherapeutisch. Die vorbestehende Medikation mit Citalopram wurde wegen fehlender Wirkung abgesetzt. Mirtazapin wurde zum Schlafanstoß in reduzierter Tagesdosis von 15 mg weitergegeben, worunter sich der Schlaf stabilisierte.

Diskussion

Lorazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und wirkt anxiolytisch, sedierend, antikonvulsiv, hypnotisch und muskelrelaxierend über die Verstärkung der GABA-Wirkung am GABA_A -Rezeptor im ZNS. Gerade aufgrund ihres anxiolytischen Effekts werden Benzodiazepine bei psychischen Erkrankungen häufig verwendet. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt jedoch, Benzodiazepine aufgrund ihrer gravierenden UAW bei Angsterkrankungen nur in be-

gründeten Ausnahmefällen anzuwenden [2].

Bei Patienten mit einer COPD ist der Einsatz von Benzodiazepinen zur Behandlung von Schlafstörungen, refraktärer Dyspnoe oder komorbiden depressiven und Angsterkrankungen umstritten. Letztere betreffen immerhin 10 bis 19% der COPD-Patienten [8]. Etwa einem Drittel, je nach Studie bis zu 69%, der COPD-Patienten werden Benzodiazepine verschrieben, wohingegen rund 52% der Patienten mit psychischen Erkrankungen derartige Substanzen erhalten [7, 11].

Bei der Patientin im vorliegenden Fallbericht besteht eine COPD im Endstadium GOLD 4. Hierbei kommt es bei massiv eingeschränkter Einsekundenkapazität ($\leq 30\%$ vom Soll) häufig zu Exazerbationen im Sinne von akuten oder chronischen respiratorischen Insuffizienzen sowie peripheren Ödemen als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz [10].

Das Auftreten von respiratorischer Insuffizienz ist eine bekannte UAW von Benzodiazepinen, besonders bei vorbestehender COPD [1, 3, 6]. Der Einsatz von Benzodiazepinen führt nachweislich zu verminderter Ventilation, Hypoxämie, Hyperkapnie sowie Kraftverlust der Atemmuskulatur [4, 9]. Zudem treten genannte UAW gerade bei älteren Patienten mit COPD aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und der resultierend verlängerten Halbwertszeit von Benzodiazepinen häufiger auf [11]. Bei fortgeschrittener COPD führt der Einsatz von Benzodiazepinen gar zu einem Anstieg der Mortalität [5]. In der Fachinformation von Lorazepam wird darauf hingewiesen, dass die Substanz bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden darf [6].

Im vorliegenden Fall stellte der Einsatz von Lorazepam eine Bedarfsmedikation bei generalisierter Angststörung dar, die schon zuvor selten und niedrig dosiert eingesetzt worden war. Trotzdem kam es bei zugrunde liegender COPD im Stadium GOLD 4 zur respiratorischen Insuffizienz mit Inten-

sivpflichtigkeit. Als möglicher Grund ist in erster Linie die Verschlechterung der COPD seit drei Monaten anzusehen; die Patientin benötigte seither neu ein Sauerstoffgerät zu Hause. Es war nicht zu eruieren, ob sie seitdem schon einmal Lorazepam zu Hause eingenommen hatte. Der letzte Alkoholkonsum vor der Einnahme von Lorazepam war rückblickend nicht zu erfahren.

Es erfolgte die Meldung an die AMSP-Zentrale, woraufhin das Ereignis als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung abschließend bewertet und den zuständigen Behörden gemeldet wurde. Der Fall zeigt, dass die Indikation zum Einsatz von Benzodiazepinen bei dieser für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sensiblen Patientenpopulation streng gestellt und engmaschig kontrolliert werden muss. Auch eine früher gute Verträglichkeit bietet keine ausreichende Sicherheit vor möglichen gefährlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie der hier illustrierten respiratorischen Insuffizienz, insbesondere da immer von einer Progredienz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ausgegangen werden muss.

Interessenkonflikterklärung

F. Krummenauer, T. Bschor, E. Valle, D. Degner, R. Grohmann: keine Interessenkonflikte.

S. Toto: kein Interessenkonflikt im Zusammenhang zu dem geschilderten Fall. In den letzten zwei Jahren neurowissenschaftliche Vorträge/Workshops für Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Servier.

Respiratory insufficiency leading to coma after intake of lorazepam in a patient with generalized anxiety disorder and advanced chronic obstructive pulmonary disease

A 61-year-old patient with advanced chronic obstructive pulmonary disease GOLD 4, hypertension, hypothyreosis and generalized anxiety disorder quickly developed a respiratory insufficiency approximately 30 minutes after oral intake of 1 mg lorazepam, leading to CO_2 narcosis, intubation and intensive care treatment. The patient was extubated on the same day and was transferred back to the psychiatric ward after exacerbation due to pulmonary infection was ruled out. The patient had been taking lorazepam for anxiety as needed for the past two years before the adverse event, without having experienced any serious side effects. Treatment was continued with a combination of psychotherapy and 15 mg mirtazapin per day to regulate symptoms of insomnia. There was no additional event of respiratory insufficiency observed during inpatient treatment.

The case was reported to and discussed within the AMSP project (AMSP e.V.), analyzed and classified as a probable adverse drug reaction/interaction (ADR).

Key words: Lorazepam, generalized anxiety disorder, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory insufficiency, CO₂ narcosis, adverse drug reaction and interaction (ADR), AMSP project

Literatur

1. Alonso T, Garcia E, Segrelles G, Zamora E. Respiratory acidosis secondary to drug therapy. Arch Bronconeumol 2015;51:204–5.
2. Bandelow B, Wiltink J, Alpers G. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html> (zuletzt abgerufen: 2.10.2017) 2014.
3. Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, et al. The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic ob-

structive pulmonary disease: A nationwide population-based case-control study. Sleep 2015;38:1045–50.

4. Cohn MA, Morris DD, Juan D. Effects of eszazolam and flurazepam on cardiopulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drug Saf 1992;7:152–8.
5. Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ 2014;348:g445.
6. Fachinformation Tavor, Firma Pfizer GmbH.
7. Halvorsen T, Martinussen PE. Benzodiazepine use in COPD: empirical evidence from Norway. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1695–702.
8. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. Chest 2008;134:43–56.
9. Murciano D, Armengaud MH, Cramer PH, et al. Acute effects of zolpidem, triazolam

and flunitrazepam on arterial blood gases and control of breathing in severe COPD. Eur Respir J 1993;6:625–9.

10. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007;6 e1–40.
11. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. Drugs Aging 2013;30:183–92.

Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Bioprojet Deutschland GmbH, 12169 Berlin, und die Beilage PPT extra Nr. 100 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, 70191 Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen
 Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
 Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
 Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Saußele
 Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
 E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek, Reiderstraße 34, 42566 Solingen
 Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
 Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1.1.2018

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 138,- zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80; Ausland € 44,-), Einzelheft € 26,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
 Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart

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

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