

Post-Injektionssyndrom nach der Gabe von Olanzapinpamoat

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

Johanna Seifert, Stefan Bleich, Hannover, Detlef Degner, Göttingen, Eckart Rüter, Renate Grohmann, München, und Sermin Toto, Hannover

Das Auftreten des Post-Injektionssyndroms (PIS) ist eine bekannte und gefürchtete schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) nach der Depotinjektion von Olanzapin-pamoat. Das PIS wird in 0,1% aller Injektionen von Olanzapin-pamoat beobachtet. Der Verlauf ist meist selbstlimitierend, jedoch erfordert das PIS umgehend eine Einweisung in eine internistische Abteilung zur Überwachung der Vitalparameter. Begleitend hierzu treten weitere Symptome wie Sedierung bis hin zum Koma und/oder ein delirantes Syndrom auf. Im folgenden Fall wird das Auftreten eines Post-Injektionssyndroms unter Olanzapinpamoat nach jahrelanger guter klinischer Verträglichkeit berichtet. Es wird anschließend diskutiert, warum das PIS vor allem unter der Gabe von Olanzapinpamoat auftritt, unter Berücksichtigung anderer antipsychotischer Depotpräparate.

Der vorliegende Fall wurde im Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) dokumentiert und im Rahmen des Auswertungsprozesses bei regionalen und überregionalen Konferenzen beurteilt. AMSP beobachtet seit 1993 systematisch das Auftreten schwerer, neuer und ungewöhnlicher UAW von Psychopharmaka in der Behandlung stationärer Patienten.

Schlüsselwörter: Post-Injektionssyndrom, Olanzapin, Depot-Antipsychotika, UAW, AMSP

Psychopharmakotherapie 2020;27:25–8.

Kasuistik

Wir berichten von einem Ende 40-jährigen Patienten, der bereits langjährig an einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) erkrankt ist und bei dem nach über drei Jahren kontinuierlicher komplikationsloser Medikation mit Olanzapin-pamoat-Depotinjektion ein Post-Injektionssyndrom (PIS) auftrat. Der Patient wurde mit dem Rettungsdienst in die Notaufnahme gebracht. Zwei Stunden zuvor habe der Patient seine Depotmedikation bestehend aus Olanzapin-pamoat 405 mg i. m. erhalten, woraufhin sich im Verlauf eine zunehmende Verschlechterung der Vigilanz darstellte. In der Notaufnahme war der Patient somnolent und kaum erweckbar. Eine Kom-



Post-injection delirium/sedation after the injection of olanzapine pamoate. Case report from the project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” e. V.

Post-injection delirium/sedation (PDSS) is one of the most relevant severe adverse drug reactions (ADR) occurring after intramuscular injection of long-acting olanzapine. PDSS is observed in 0.1% of injections of olanzapine pamoate. In most cases, the course of PDSS is self-limiting; however, admission to the hospital for the monitoring of vital signs is absolutely necessary. Accompanying this are other symptoms such as sedation, in severe forms presenting as coma, and/or delirium.

First, we will present the case of a patient who suffered from PDSS after several years of successful treatment with olanzapine pamoate. In the following discussion we will consider the differences between olanzapine pamoate and other long-acting antipsychotics and discuss the reasons for the occurrence of PDSS under olanzapine pamoate.

The presented case has been documented in the project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” (drug safety in psychiatry; AMSP) and it has been evaluated in national conferences. Since 1993 AMSP has systematically monitored the occurrence of severe, new and unusual ADRs of psychopharmaceuticals in the treatment of psychiatric inpatients.

Key words: Post-injection delirium/sedation, olanzapine, long-acting antipsychotics, ADR, AMSP

munikation war beinahe unmöglich, bis auf ein unverständliches Brummen des Patienten. Die Messung der Vitalparameter ergab einen Blutdruckwert von 149/76 mm Hg, eine Tachykardie (Puls 115/min) bei einer Atemfrequenz von 12/min. Das EKG zeichnete keine Herzrhythmusstörungen auf. Bei Verdacht auf Post-Injektionssyndrom nach Gabe von Olanzapin-pamoat erfolgte umgehend die Aufnahme auf eine internistische Station zur kontinuierlichen Monitorüberwachung.

Johanna Seifert, Dr. med. Sermin Toto, Prof. Dr. med. Stefan Bleich, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Dr. med. Renate Grohmann, Prof. Dr. med. Eckart Rüter, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. med. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August Universität Göttingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

In der psychiatrisch konsiliarischen Vorstellung am folgenden Morgen zeigte sich der Patient delirant, stark unruhig, zeitlich, örtlich und situativ desorientiert bei raptusartigen Ausbrüchen von fremdaggressivem Verhalten. Es erfolgte eine vorübergehende Fixierung des Patienten, die nach wenigen Stunden aufgehoben werden konnte. Der Patient erlitt während des PIS keinerlei lebensbedrohliche Symptome, sodass keine ärztliche Intervention erfolgte.

Am nächsten Tag, etwa 48 Stunden nach Aufnahme, zeigte sich ein vollständig orientierter, freundlicher, im Kontakt adäquater Patient, der zur psychiatrischen Weiterbehandlung stationär aufgenommen wurde. Sechs Tage nach dem initialen Auftreten des PIS erfolgte die Kontrolle des Olanzapin-Spiegels im Serum, der im Normbereich lag (31,8 µg/l; Referenzbereich 20–80 µg/l).

Mit dem Patienten wurde eingehend darüber gesprochen, dass es sich bei dem aufgetretenen Syndrom um ein injektionsbedingtes Ereignis handelt. Es wurden mit ihm die Optionen der medikamentösen Weiterbehandlung besprochen, so beispielsweise die Möglichkeit der Umstellung auf orales Olanzapin, welche jedoch von dem Patienten abgelehnt wurde. Er gab an, dass er trotz des PIS überwiegend sehr zufrieden mit seiner Depotmedikation sei. Der Patient zeigte sich im weiteren stationär psychiatrischen Aufenthalt sowohl psychisch als auch somatisch stabil, sodass er nach einer Woche entlassen werden konnte.

Diskussion

Das Auftreten des PIS, wie in dem geschilderten Fall, ist eine gefürchtete unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Olanzapinpamoat, die bei 0,1 % der Injektionen und etwa 2 % der Patienten auftritt [3, 5]. Das Auftreten des PIS ist unabhängig von der Anwendungsdauer und kann potenziell nach jeder durchgeführten Injektion auftreten [5]. Im Durchschnitt wird das PIS nach 14 Monaten Anwendung beobachtet [3].

Da Olanzapin eine mittelstarke bis starke anticholinerge Wirkung aufweist, sind viele der im Rahmen einer Überdosierung auftretenden Symptome vereinbar mit dem klinischen Bild eines anticholinergen Delirs [4]. Um rechtzeitig auf die Frühwarnzeichen des PIS reagieren zu können (u. a. Schwindel, Vigilanzminderung, vegetative Entgleisung, Krampfanfälle), wird eine mindestens 3-stündige Überwachungszeit nach der Depotinjektion empfohlen. In den meisten Fällen manifestiert sich die Symptomatik innerhalb einer Stunde nach der Depotinjektion und äußert sich initial als allgemeines Unwohlsein, unter anderem mit Schwindel und Schwächegefühl. Im weiteren Verlauf fällt der Betroffene mit einer deutlichen Sedierung auf, meist gefolgt von einer deliranten Symptomatik [3], so auch der Verlauf des vorgestellten Patienten. Das PIS ist in der Regel nach 24 bis 72 Stunden selbstlimitierend [3]. Die Dauer ist wahrscheinlich auf die Halbwertszeit des Olanzapins von 23 bis 43 Stunden [1] zurückzuführen. Selten können jedoch

lebensbedrohliche UAW wie Blutdruckentgleisung oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Deshalb müssen Patienten während des PIS klinisch überwacht werden, sodass rechtzeitig reagiert werden kann [3]. Bislang wurden keine letalen Verläufe des PIS verzeichnet [10].

Was genau verursacht jedoch das PIS unter Olanzapinpamoat? Diese Frage konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden. Insgesamt besteht Einigkeit darüber, dass es sich bei dem PIS unter Olanzapinpamoat am ehesten um ein Überdosierungsphänomen handelt. Teilweise können während des akuten Auftretens des PIS erhöhte Olanzapin-Serumspiegel von bis zu 700 µg/l beobachtet werden [5].

Als ursächlich für das PIS wird die Zubereitungsform des Olanzapinpamoat-Depots vermutet. Olanzapinpamoat, ein schwer lösliches Salz des Olanzapins, wird als wässrige Suspension aufbereitet. Durch die Injektion in das tiefe Muskelgewebe zerfällt das Salz in einem Zeitraum von mehreren Wochen in seine einzelnen Bestandteile, sodass ein stabiler Olanzapin-Spiegel entsteht. Durch das Einführen der Injektionskanüle kommt es im Gewebe zwangsläufig zu Verletzungen umliegender Strukturen, so auch von Gefäßen, infolgedessen Blut ins Gewebe austritt. Dies ermöglicht die Vermischung der injizierten Injektionslösung mit Blut, auch wenn die Substanz nicht direkt in ein Blutgefäß appliziert wurde. Olanzapinpamoat weist im Blut eine erheblich bessere Löslichkeit auf als im Muskelgewebe. Im Blut zerfällt das Salz rasch in seine Bestandteile Olanzapin und Pamoat. Der Wirkstoff Olanzapin wird im Gegensatz zu der Salzform hingegen schnell vom Muskelgewebe resorbiert und gelangt anschließend in die Blutbahn. Es kommt zu einem akuten, übermäßigen Anstieg des Olanzapin-Serumspiegels, der sich klinisch in Form des PIS darstellt [9]. Eine direkte intravasale Applikation der injizierten Substanz ist sehr unwahrscheinlich, da die Blutgefäße an den für die Injektion vorgesehenen Körperstellen nicht in unmittelbarer Reichweite der Injektionskanüle liegen. Hierzu liegen mehrere evidenzbasierte Empfehlungen vor, sodass die STIKO („Ständige Impfkommision“) mittlerweile sogar von einer Aspiration vor der Injektion abrät [15]. Da die akzidentelle intravasale Applikation von Olanzapinpamoat besonders gefährlich wäre, ist für dieses Präparat eine vorherige Aspiration dennoch unbedeutend zu empfehlen [8].

Ein ähnliches Phänomen eines Post-Injektionssyndroms, das als „Hoigné-Syndrom“ bezeichnet wird, wird zudem unter der intramuskulären Gabe eines Depotpenicillins, des Procain-Benzylpenicillins, beobachtet. Dabei handelt es sich, wie bei Olanzapinpamoat, um eine wässrige Suspension eines schwer wasserlöslichen Salzes [13]. Die Inzidenz des Hoigné-Syndroms liegt vergleichbar hoch wie die Inzidenz des PIS, nämlich bei 0,8 % aller Injektionen. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Inzidenzraten von 0,7 bis 0,8 % die Inzidenz der, trotz korrekter Applikationsweise, auftretenden Gefäßverletzungen darstellen [9].

Warum betrifft das PIS nicht auch noch andere intramuskulär verabreichte Antipsychotika? Im Unterschied zu Olanzapin werden andere antipsychotische Depotpräparate andersartig aufbereitet, weshalb sie andere pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen. Während die Antipsychotika der zweiten Generation chemisch nichtverwandte Substanzen darstellen, teilen die Antipsychotika der ersten Generation eine chemische Eigenschaft, nämlich eine endständige Alkoholgruppe (-OH). Diese ermöglicht die Überführung des Wirkstoffs in einen Ester. Da Ester eine sehr geringe Wasserlöslichkeit aufweisen, im Gegenzug aber eine hohe Fettlöslichkeit besitzen, werden die Depotpräparate zum Beispiel von Haloperidol, Flupentixol und Zuclopenthixol mit einem Öl aufbereitet [14]. Der Bolus bleibt als fettiges Depot im Muskelgewebe, aus dem langsam die Ester in das umliegende Gewebe diffundieren. Die Ester werden anschließend durch Esterasen aus dem Blutplasma und/oder des Muskelgewebes enzymatisch gespalten, so entstehen beispielsweise aus Haloperidoldecanoat die Bestandteile Haloperidol und Decansäure [6, 11, 12, 14].

Risperidon, das zum einen als Prodrug Paliperidonpalmitat in Depotform verabreicht werden kann, wird hierbei ebenfalls als sehr schwer wasserlöslicher Ester aufbereitet. Im Unterschied zu den Antipsychotika der ersten Generation wird das Paliperidonpalmitat durch weitere Zermahlungsprozesse zerkleinert, wodurch die Oberfläche vergrößert wird. Die dabei entstehenden Nanopartikel werden anschließend in eine wässrige Lösung suspendiert. Nach ihrer Injektion wird die wässrige Lösung vom Muskelgewebe resorbiert, die schwer löslichen Nanopartikel bleiben als Agglomerat bestehen, die aufgrund ihrer sehr geringen Wasserlöslichkeit nur sehr langsam in Paliperidon und Palmitinsäure zerfallen [7, 14].

Eine weitere Möglichkeit der Depotgabe von Risperidon besteht in der direkten Injektion des aktiven Wirkstoffs. Das Risperidon wird von einer dünnen, biologisch abbaubaren Kapsel aus Polymeren ummantelt, hierbei entstehen sogenannte „microspheres“. Diese werden in einer wässrigen Lösung suspendiert und in das Muskelgewebe injiziert. Das Auflösen der Polymerkapsel beginnt erst etwa drei Wochen nach der Injektion, sodass in dieser Zeit auch eine orale Medikation fortgeführt werden muss [2, 14].

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Olanzapinamoat aktuell das einzige Depotpräparat aus der Wirkstoffgruppe der Antipsychotika ist, welches als schwerlösliches Salz eine deutlich bessere Löslichkeit im Blut aufweist als im Muskelgewebe. Da kleinere Gefäßverletzungen mit folgendem Blutaustritt bei dem Einführen einer Injektionskanüle eine unvermeidbare Folge der Depotgabe sind, können zum jetzigen Zeitpunkt keine präventiven Maßnahmen formuliert werden, sodass der Früherkennung und der Einhaltung des 3-stündigen Beobachtungszeitraums eine umso größere Bedeutung zukommen. Eine kausale Therapie des PIS existiert aktuell nicht, ein Antidot steht nicht zur Verfügung, sodass die einzig um-

Take-home messages

- Das Post-Injektionssyndrom (PIS) tritt unter den injizierbaren Psychopharmaka in der Regel nur unter Olanzapinamoat auf.
- Bei jeder Injektion von Olanzapinamoat muss mit dem Auftreten des PIS gerechnet werden.
- Das Auftreten des PIS ist keine UAW im eigentlichen Sinne, sondern eine iatrogen induzierte Überdosierung und muss auch dementsprechend behandelt werden.
- Die führende Symptomatik des PIS ist durch die Überdosierung bedingt, also eine Sedierung, die sich als schwere Weckbarkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit äußern kann.
- Ein Monitoring der Vitalwerte ist unabdingbar, um rechtzeitig auf eine vegetative Entgleisung reagieren zu können.
- Der Beginn der Symptomatik ist variabel und richtet sich nach den im jeweiligen Fall vorliegenden Bedingungen. Daher ist es wichtig, den Patienten mindestens drei Stunden nach erfolgter Injektion zu beobachten.

setzbare Maßnahme bei Auftreten des PIS unter Olanzapinamoat das stationäre Monitoring darstellt.

Interessenkonflikterklärung

JS: Keine
 SB: Keine
 DD: Keine
 ER: Keine
 RG: Keine
 ST: Vortragshonorare Janssen-Cilag GmbH, Otsuka/Lundbeck und Servier, Advisory Board Otsuka

Literatur

1. Benkert O, Hippus H (Hrsg.). Kompendium der Pharmakotherapie. Berlin: Springer-Verlag, 2017.
2. Chen H, Khemtong C, Yang X, Chang X, et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. Drug Discov Today 2011;16:354–60.
3. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. BMC Psychiatry 2010;10:43.
4. Hefner G, Shams ME, Wenzel-Seifert K, Fellgiebel A, et al. Rating the delirio-genic potential of drugs for prediction of side effects in elderly psychiatric inpatients. J Pharma Pharmacovigil 2015;1:003.
5. Hicks M, Wenzel-Seifert K, Haen E. Neues Depotneuroleptikum Zypadhera: Präkares Postinjektionssyndrom. Neurotransmitter 2010;20:47–8.
6. Kalicharan RW, Schot P, Vromans H. Fundamental understanding of drug absorption from a parenteral oil depot. Eur J Pharm Sci 2016;83:19–27.
7. Leng D, Chen H, Li G, Guo M, et al. Development and comparison of intramuscularly long-acting paliperidone palmitate nanosuspensions with different particle size. Int J Pharm 2014;472:380–5.
8. Luedecke D, Schöttle D, Karow A, Lambert M, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients treated with olanzapine pamoate: mechanism, incidence, and management. CNS Drugs 2015;29:41–6.
9. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RE, Kothare P, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olan-

- zapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. BMC Psychiatry 2010;10:45.
10. Meyers K, Upadhyaya H, Landry J, Chharbra-Khanna R, et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. BJSych Open 2017;3:186–92.
 11. Nambu K, Miyazaki H, Nakanishi Y, Oh-e Y, et al. Enzymatic hydrolysis of haloperidol decanoate and its inhibition by proteins. Biochem Pharmacol 1987;36:1715–22.
 12. Papeschi G, Agenet C, Levron JC, Barges-Bertocchio MH. Do enzyme inducers modify haloperidol decanoate rate of release? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994;18:1323–32.
 13. Schreiber W, Krieg JC. Das Hoigné-Syndrom Kasuistik und aktueller Literaturüberblick. Nervenarzt 2001;72:546–8.
 14. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. Curr Clin Pharmacol 2014;9:310–7.
 15. Ständige Impfkommision. Warum hat die STIKO empfohlen, auf eine Aspiration bei der Injektion von Impfstoffen zu verzichten? <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Stichwortliste/A/Aspiration.html> (Zugriff am 15.11.2019).

Rezension

Psychische Syndrome aus anderer Sicht

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Soyen

Die Biologin und Wissenschaftsjournalistin präsentiert in 30 Kapiteln auf 254 Seiten alphabetisch gegliedert anhand von Syndromen, „was passiert, wenn irgendetwas in der hochkomplexen Maschinerie des Gehirns anders läuft als normal“.

Das Gehirn ist das komplexeste Organ mit jeweils etwa 86 Milliarden Nervenzellen, die mit etwa 1000 anderen Neuronen ein stark verzweigtes Netzwerk bilden. Für die Autorin ist dies die Basis dafür, dass das Gehirn ein „phantastischer Geschichtenerzähler“ sein kann. Ursächlich kommen für diese Syndrome genetische Faktoren, zerebrale Krankheiten, Traumata, aber auch kulturelle Einflüsse infrage – oft bleibt die Ursache spekulativ. Für einige Störungen wie das hyperthymestische Syndrom oder die Synästhesie liegen anomale Hirnverschaltungen vor. Zu den bekannten, gängigen jeweils auf rund sechs Seiten kompakt zusammengefassten Syndromen gehört das Berserker-Syndrom (blinde Wut und Bärenkräfte), das Bonnie-und-Clyde-Syndrom (kriminelle Anziehungskraft), das chronische Erschöpfungssyndrom,

das Dorian-Gray-Syndrom (körperdysmorphe Störung), das Ganser-Syndrom, das Locked-in-Syndrom und die Pseudologia phantastica. Besonders lesenswert sind pikant-ungewöhnliche bis abstruse Syndrome: Hierzu zählen zum Beispiel die Nobel-Krankheit (die Entwicklung bizarrer Ansichten gestandener Nobelpreisträger) und das Urbach-Wiethe-Syndrom (Menschen ohne Furcht und Angst – zumeist mit beidseitigem Totalausfall der Amygdala).

Jedes Syndrom wird mit wissenschaftlichen Literaturzitate belegt. Das Taschenbuch belegt eindrücklich, dass die Grenze gesund – krankhaft, normal oder psychisch krank nicht selten fließend und zeitgeist-/kulturabhängig ist. Es stellt eine spannend geschriebene, kurzweilige unterhaltsame Lektüre aus dem Feld der Neuropsychiatrie dar und kann auch als Geschenk wärmstens empfohlen werden.



Der Nobelpreisträger, der im Wald einen höflichen Waschbär traf

Wenn das Gehirn verrückt spielt: 30 seltene und ungewöhnliche psychische Syndrome

Von Monika Niehaus. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 2019. 254 Seiten, 38 Schwarz-Weiß-Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 21,90 Euro. ISBN 978-3-7776-2799-1. E-Book 21,90 Euro. ISBN 978-3-7776-2810-3.