

Generalisierter Krampfanfall unter Therapie mit Olanzapin und Venlafaxin mit letalen Komplikationen

Timo Krüger, Maria Jockers-Scherübl, Hennigsdorf, Renate Grohmann, Eckart Rüter, München, und Detlef Degner, Göttingen

Wir berichten über eine 76-jährige Patientin, die unter Psychopharmakotherapie mit Venlafaxin retard und Olanzapin einen Grand-mal-Anfall entwickelte. Aufgrund einer bestehenden schweren Osteoporose und der oralen Antikoagulation mit Dabigatran entwickelten sich daraus schwerwiegende Komplikationen, die zu einem letalen Ausgang dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung führten. Neben der Falldarstellung erfolgt eine Diskussion der Zusammenhänge unter Einbeziehung relevanter Literatur.

Schlüsselwörter: Venlafaxin, Olanzapin, Krampfanfälle, epileptische Anfälle, AMSP

Psychopharmakotherapie 2016;23:125–8.

Epileptische Anfälle gehören zu den eher typischen, wenngleich selten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen einer Psychopharmakotherapie. Diese sind als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) einzuschätzen: Krampfanfälle können unter ungünstigen Konstellationen auch letale Folgen haben. Der im Folgenden dargestellte Fall zeigt unter einer pharmakologischen Behandlung mit Olanzapin und Venlafaxin einen wahrscheinlich medikamentös induzierten generalisierten Krampfanfall, der in der weiteren Folge zu multiplen Frakturen mit Blutungen führte, infolge dessen die Patientin verstarb.

Die Kasuistik wurde im Rahmen des multizentrischen AMSP-Projekts (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) dokumentiert und beurteilt. AMSP beobachtet seit 1993 systematisch Anwendungshäufigkeiten von Psychopharmaka im stationären Behandlungskontext sowie das Auftreten schwerer und ungewöhnlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

In regionalen und überregionalen Konferenzen erfolgt eine Zusammenhängebeurteilung.

Kasuistik

Die 76-jährige Patientin stellte sich mit einem ängstlich verzweifeltem Zustandsbild bei situativer Konfliktsituation in unserer Klinik vor.

Die Tochter berichtete zudem, dass die Patientin schon seit etwa zwei Monaten depressiv verstimmt sei, sie komme kaum noch zur Ruhe.

Im psychopathologischen Befund zeigte sich ein schweres depressives Syndrom. Im Vordergrund der Beschwerden standen eine ängstlich-gedrückte Stimmung mit verminderter affektiver Schwingungsfähigkeit, Minderung der Konzentration und formale Denkstörungen in Form von Grübeln. Der Antrieb war vermindert. Es bestanden Lebensüberdruß-Gedanken, jedoch ohne akute Suizidalität.

Die Patientin hatte vor der aktuellen stationären Aufnahme niemals Kontakt zu einem Psychiater oder Psychotherapeuten. Auch epileptische Anfälle waren anamnestisch nicht bekannt.

Neben den psychischen Beschwerden bestand seit 1998 eine rheumatoide Arthritis. Durch diese Erkrankung war eine Einnahme von Glucocorticoiden

sowie von Methotrexat (MTX) notwendig, sodass sich im Behandlungsverlauf eine Osteoporose gebildet hatte, die zu Frakturen mit nachfolgender Versteifung des rechten oberen Sprunggelenks (10/2014) und zu einer Kyphoplastie führte. Zudem bestand ein chronisches Schmerzsyndrom. Aufgrund rezidivierender tiefer Beinvenenthrombosen war eine orale Antikoagulation notwendig, die mit Dabigatran (Pradaxa®) durchgeführt wurde.

Trotz der umfangreichen Krankengeschichte war der internistische Untersuchungsbefund weitgehend unauffällig und die Patientin befand sich insgesamt in einem guten Allgemeinzustand; es fand sich lediglich ein ödematös geschwollener rechter Fuß. Aufgrund der Versteifung des rechten Fußes konn-

Dr. med. Timo Krüger, Priv.-Doz. Dr. Maria Jockers-Scherübl, Oberhavel-Kliniken Hennigsdorf, Abteilung für Psychiatrie, Marwitzter Straße 91, 16761 Hennigsdorf, E-Mail: timo.krueger@oberhavel-kliniken.de

Dr. Renate Grohmann, Prof. Dr. Eckart Rüter, LMU München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Nußbaumstraße 7, 80336 München Priv.-Doz. Dr. med. Detlef Degner, Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August-Universität, Von Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

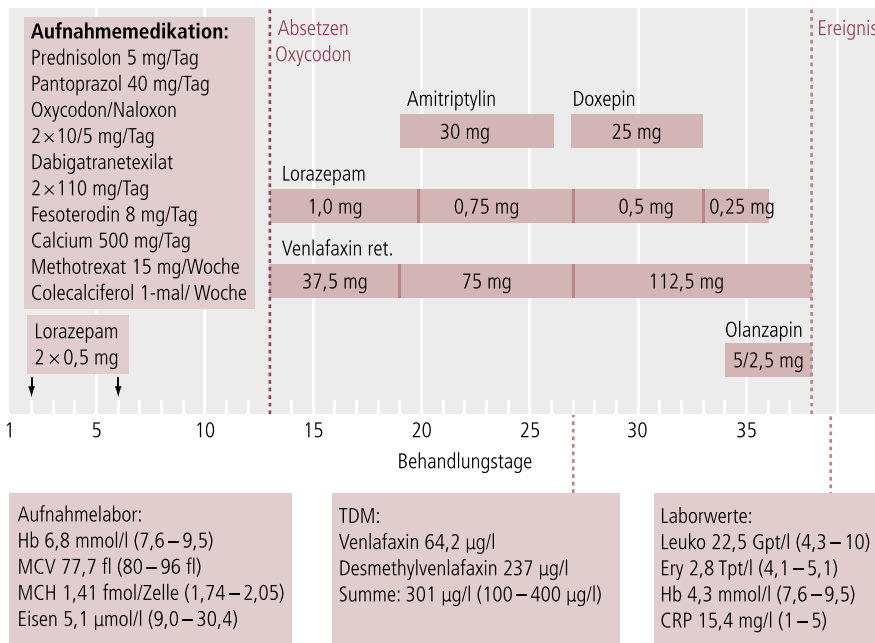


Abb. 1. Zeitlicher Behandlungsablauf

te die Patientin nur wenige Schritte am Rollator gehen. Zum Aufnahmezeitpunkt war die Patientin aufgrund der Schmerzen mit Oxycodon vorbehandelt. Der neurologische Untersuchungsbe- fund war ohne fokal-neurologisches Defizit. Das Routinelabor zeigte lediglich eine leichte Eisenmangelanämie. Die Aufnahme erfolgte mit der Überle- gung, dass es durch die stationäre Auf- nahme zu einer Entlastung und so auch rasch zu einer Besserung des ängstlich- depressiven Syndroms kommen wer- de. Kurzzeitig erfolgte eine anxiolyti- sche Therapie mit Lorazepam. Da sich der Zustand der Patientin jedoch nicht besserte, bestand die Indikation für eine spezifisch antidepressive Thera- pie mit Venlafaxin retard bis 112,5 mg (Abb. 1). Zur Entlastung der Patientin wurde auch die Anxiolyse mit Loraze- pam bis maximal 2 mg pro Tag erneut aufgenommen. Aufgrund der Schlafstö- rungen erhielt die Patientin im Verlauf Amitriptylin, welches sie jedoch wegen starker Mundtrockenheit nicht vertrug; dieses wurde abgesetzt und auf Doxepin 25 mg umgestellt. Bei fehlender Wirk- samkeit wurde dieses nach sechs Tagen abgesetzt. Augmentativ erfolgte nun eine Therapie mit Olanzapin. Wir began- nen mit 5 mg zur Nacht mit dem Ziel,

Schlafstörung und ausgeprägtes Grü- beln zu verbessern. Bereits am zweiten Behandlungstag wurde die Dosis auf 2,5 mg reduziert. Am vierten Behan- lungstag mit Olanzapin und unter jetzt 112,5 mg Venlafaxin retard ereignete sich das schwerwiegende, wahrschein- lich arzneimittelinduzierte Ereignis. Die Patientin entwickelte am Abend, während sie mit einer Mitpatientin Schach spielte, im Rollstuhl erstma- lig einen generalisierten Krampfanfall. Dieser wurde auch von dem Pflege- personal beobachtet; zu einem Sturze- reignis kam es nicht. Die Patientin war wenige Minuten postiktal umdämmert, klagte danach über Schmerzen im rech- ten Bein und linken Ellenbogen. Es erfolgte daher umgehend die chirurgische Vorstellung in unserer Rettungsstelle zur weiteren Diagnostik. Dort ereignete sich ein erneuter Grand-mal-Anfall. In der folgenden Bildgebung zeigten sich multiple Frakturen (komplizier- te mediale Schenkelhalsfraktur rechts, Patella-Querfraktur rechts, Tibiakopf- Fraktur rechts, Olecranon-Fraktur links), sodass eine Verlegung in die Ab- teilung für Chirurgie erfolgte. Eine ab- dominelle oder kranielle Blutung konn- te bildgebend ausgeschlossen werden. Aufgrund erhöhter D-Dimere wurde auch eine Lungenarterienembolie aus- geschlossen. In der CT-Beckenüber-

sicht wurden jedoch deutliche Häma- tome dargestellt. Es kam zu einem deutlichen Hb-Abfall (siehe Abb. 1), sodass die Gabe von Erythrozyten- konzentraten sowie die Infusion von 3000 ml isotonischer Vollelektrolytlö- sung erfolgten. Zudem waren die Ent- zündungsparameter erhöht, weshalb eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Pipaeracillin/Tazobactam eingeleitet wurde. Aufgrund zunehmender Ver- schlechterung des Allgemeinzustands erfolgte die Verlegung in ein Kranken- haus der Maximalversorgung. Dort wurde die Patientin intensivmedizi- nisch behandelt, jedoch kam es bereits am ersten Behandlungstag zu einem Kreislaufversagen. Zwar konnte die Pa- tientin zunächst wieder reanimiert wer- den, jedoch kam es erneut zu einem Hb-Abfall und sie erlag den Komplika- tionen.

Zusammenhänge zwischen Psychopharmakotherapie und epileptischen Anfällen

Vermutungen zu kausalen Zusammen- hängen ergeben sich aus klinischen Stu- dien und Beobachtungen sowie Daten aus Zulassungsstudien. In der Allge- meinbevölkerung liegt die Inzidenz von Epilepsien bei 0,5 bis 1% [4]. Es ist fer- ner gut belegt, dass sowohl Epilepsien selbst mit einer erhöhten Inzidenz für psychische Störungen als auch psychi- atrische Grunderkrankungen per se mit einer erhöhten Inzidenz von neu auf- tretenden Krampfanfällen einhergehen, sodass ein bidirektionaler Zusammen- hang besteht [4]. Psychische Erkran- kungen sind somit per se ein unabhän- giger Risikofaktor für Krampfanfälle. Auch Begleiterkrankungen und deren spezifische Therapie haben einen Ein- fluss auf die Krampfschwelle. Damit muss das Auftreten von Krampfanfällen stets als komplexes Geschehen betrach- tet werden. Die Evidenzlage bezüglich des iktoge- nen Potenzials ist nur für wenige Sub- stanzen gut belegt, beispielsweise für Clozapin aus der Gruppe der Antipsy- chotika oder Bupropion aus der Gruppe der Antidepressiva [10].

Krampfanfälle unter antipsychotischer Therapie

Für Clozapin ist ein Zusammenhang zwischen bestehender Therapie, auch bei therapeutischen Plasmaspiegeln, und dem Neuauftreten epileptischer Anfälle gut dokumentiert. So ist Clozapin die einzige Substanz mit einer „Black-Box“-Warnung durch die FDA [10]. Bei den meisten anderen Antipsychotika sind die Zusammenhänge weniger deutlich. So findet sich in den Fachinformationen der meisten Antipsychotika lediglich eine generelle Mahnung zur Vorsicht – so auch bei Olanzapin: Krampfanfälle werden als gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) auftretendes Ereignis benannt. Es wird empfohlen, Olanzapin unter Vorsicht einzusetzen, wenn Krampfanfälle in der Vorgeschichte bekannt sind oder andere Umstände die Krampfschwelle beeinflussen [6]. Neben Fallberichten zu Krampfanfällen im Zusammenhang mit Olanzapin finden sich auch Daten, dass es unter einer neu begonnenen Therapie mit Olanzapin zu EEG-Veränderungen kommen kann. Diese sind jedoch meist unspezifisch und zeigen nur selten epileptiforme Potenziale [2]. Die EEG-Veränderungen scheinen dosisabhängig aufzutreten, insbesondere ab einer Dosis von 20 mg/Tag scheint das Risiko für EEG-Auffälligkeiten zuzunehmen [3].

Aufgrund dieser Befunde und der strukturellen Ähnlichkeit zu Clozapin sehen einige Autoren auch ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle unter Therapie mit Olanzapin [1]. Eine diesbezügliche Auswertung der Zulassungsstudien ergab für epileptische Anfälle unter Olanzapin eine Inzidenz von 0,9% (vgl. Clozapin 3,5%) [1].

Krampfanfälle unter antidepressiver Therapie

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen antidepressiver Therapie und dem Risiko für Krampfanfälle ist widersprüchlich; es gibt auch Hinweise auf antikonvulsive serotonerge und noradrenerge Effekte [5].

Im Rahmen des AMSP-Projekts wurden die Häufigkeiten von Krampfanfällen in Zusammenhang mit einer antidepressiven Therapie ausgewertet. In einem multizentrisch überwachten Kollektiv von 142 090 Patienten wurde bei 0,05% (Kombinationstherapie) bis nur 0,02% (Monotherapie) ein Antidepressivum angeschuldigt [5].

Hill et al. [4] konnten in einer Kohortenstudie zeigen, dass die Gabe von Antidepressiva verschiedener Klassen über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren mit einem generell erhöhten Risiko für Krampfanfälle einhergeht. Das höchste Risiko wurde in dieser Untersuchung neben Trazodon (Hazard-Ratio [HR] 5,41) für Venlafaxin (HR 2,84) gefunden. Für einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren mit Venlafaxin errechneten die Autoren eine Number needed to harm (NHH) von 156. Bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr liegt die NNH von Venlafaxin bei 745. In absoluten Zahlen heißt dies, dass innerhalb eines Jahres unter Therapie mit Venlafaxin 2,2 von 1000 Patienten einen Krampfanfall entwickeln, in einem 5-Jahres-Zeitraum sind es 9,9 von 1000 [4].

In den Zulassungsstudien trat bei 8 von 3082 Patienten ein Krampfanfall auf (0,26%) [9].

In den Fachinformationen werden Krampfanfälle als selten auftretende UAW ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$) aufgeführt [8].

Diskussion

Im Rahmen der AMSP-Fallkonferenz wurde ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen erstmaligem Krampfanfall und der Gabe von Olanzapin angenommen; es besteht eine enge zeitliche Beziehung zwischen Therapiebeginn und dem Ereignis, und es handelt sich um eine bekannte Nebenwirkung, wenngleich die Dosierung eher ungewöhnlich niedrig ist. Es liegen allerdings weitere Risikofaktoren vor.

Daher wurde auch die antidepressive Medikation mit Venlafaxin retard mit einem wahrscheinlichen Zusam-

menhang für den Krampfanfall mitangeschuldigt. Auch hier handelt es sich um eine bekannte UAW. Da zehn Tage zuvor die Dosis erhöht wurde, ist auch hier ein zeitlicher Zusammenhang denkbar. Im Rahmen des therapeutischen Drug-Monitorings wurde unter einer Dosierung von 75 mg/Tag im Steady-State der Venlafaxin-Spiegel bestimmt. Dieser lag mit einem Summenspiegel von 301 $\mu\text{g/l}$ (therapeutischer Bereich: 100–400 $\mu\text{g/l}$) im „mittleren“ Bereich. Es ist zu vermuten, dass unter der danach erfolgten Aufdosierung auf 112,5 mg/Tag der Spiegel im hochnormalen Bereich lag, was die Krampfschwelle gesenkt haben könnte. Ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang wird in der Literatur beschrieben [4].

Weitere Umstände können zu einer erhöhten Vulnerabilität für Krampfanfälle beigetragen haben: Lorazepam wurde zwar nicht lange gegeben und leger artis langsam reduziert, jedoch zwei Tage vor dem Ereignis abgesetzt, was zu einer Senkung der Krampfschwelle beigetragen haben könnte. Bei der Komedikation könnte auch Prednisolon (lt. Fachinformation: „Manifestation einer latenten Epilepsie“) [7] eine Rolle gespielt haben.

Der letztlich fatale Ausgang der UAW ist offensichtlich ursächlich auf die Osteoporose im Zusammenhang mit der oralen Antikoagulation zu sehen. Da zum Zeitpunkt der UAW noch kein orales Antidot gegen Dabigatran verfügbar war, ist es nicht gelungen, die inneren Blutungen zu stillen. Mittlerweile ist mit Idarucizumab (Praxbind[®]) ein spezifischer monoklonaler Dabigatran-Antikörper verfügbar und durch die EMA zugelassen.

Interessenkonflikterklärung

TK: Keine

MJS: Vortragshonorare von Janssen und Lilly

RG: Vortragshonorare von Pfizer Österreich

ER: Keine

DD: Keine

Development of epileptic seizures under therapy with olanzapine and venlafaxine ER with fatal outcome

A 76 year old patient was treated with venlafaxine ER followed by an augmentation with olanzapine. Few days after exposure she developed

new-onset generalized seizures. Due to somatic comorbidities such as osteoporosis and an oral anticoagulation with dabigatran the adverse event resulted in a fatal outcome.

Key words: Venlafaxine, olanzapine, epileptic seizures, seizures, AMSP

Literatur

- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–54.
- Degner D, Nitsche MA, Bias F, Rütther E, et al. EEG alterations during treatment with olanzapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:483–8.
- Degner D, Reulbach U, Rütther E, Nitsche MA. Stellenwert des EEG während einer Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation, speziell Olanzapin. *Psychopharmakotherapie* 2013;20:53–7.
- Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, et al. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry* 2015;15:315.
- Köster M, Grohmann R, Engel RR, Nitsche MA, et al. Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients – results from the transnational pharmacovigilance project „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) 1993–2008. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;23:191–201.
- Lilly Deutschland GmbH. Fachinformationen Zyprexa, Stand April 2014.
- Merck dura. Fachinformationen Prednisolon dura, Stand Mai 2008.
- Pfizer Pharma GmbH. Fachinformationen Trevilor retard, Stand November 2015.
- Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(Suppl 2):54S–9S; discussion: 59S–61S.
- Steinert T, Baier H, Fröscher W, Jandl M. Epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79:138–43.

PPT – Bücherforum

Arzneimittelforschung

Durch Innovationen zum Markterfolg

Von Hans-Harald Sedlacek.

De Gruyter Verlag, Berlin, 2015.

297 Seiten, 103 schwarz-weiße

Tabellen. Auch als E-Book erhältlich.

Gebunden 129,95 Euro.

ISBN 978-3-11-040299-5.

Das knapp 300 Seiten umfassende, anschaulich mit zahlreichen Tabellen versehene Hardcover-Buch will aus der Sicht von mehr als 45 Jahren Forschungserfahrung Wege aufzeigen, wie die Innovationskraft von Pharmafirmen gestärkt werden kann.

In neun Kapiteln werden zunächst Probleme der Pharmaforschung aufgezeigt:

Ursprung von Innovationen, Ablauf der Forschung zur Findung neuer Arzneimittel werden tabellarisch skizziert, eine Innovationskultur proklamiert, anfallende Kosten und die Ursachen abnehmender Innovationskraft sowie die zehn umsatzstärksten Arzneimittel aufgeführt. Von den zehn weltweit größten Pharmafirmen wurden 2012 etwa 19% des Umsatzes in Forschung und Entwicklung investiert, für die US-amerikanische Pharmaindustrie waren dies rund 51 Milliarden US-Dollar.

Im 2. Kapitel werden Arzneimittelinnovationen definiert, als Grundlage wird die

Synergie von Erkenntnis und Technik gesehen. Nach einer Abschätzung des Marktpotenzials werden die Entstehung produktiver Ideen (allein oder in der Gruppe) und Faktoren für die individuelle Kreativität beschrieben und sodann die Entscheidungswege der innovativen Arzneimittelforschung, der Aufwand und das Risiko der Arzneimittelforschung und die benötigte Fachkompetenz für die Arzneimittelfindung erörtert. Die Beschreibung Kreativitäts-feindlicher Systeme sowie der Verwertung von Erfindungen sind weitere Themenkreise.

Im nächsten Kapitel werden Fähigkeiten und Eigenschaften – nämlich Fachkompetenz, Führungskompetenz, ethische Kompetenz, Beständigkeit, Vertrauenswürdigkeit – aufgeführt. Interessant sind hier die tabellarischen Anforderungen an forschende und leitende Wissenschaftler.

Wohl basierend auf eigenen Erfahrungen wird erfahrene Inkompetenz („eine beträchtliche Zahl von Führungskräften, insbesondere Forschungsleiter, aber auch Mitglieder in der Unternehmensleitung, scheitert an der Leitungsaufgabe“) näher beschrieben.

Im 4. Kapitel wird die Verantwortung der Unternehmensleitung, im 5. Kapitel die Bedeutung der Rahmenbedingungen beschrieben. Zu Letzteren gehören die Anmeldung von Schutzrechten und Patenten, die Finanzierung von Forschung und Entwicklung und die Vergütung von erbrach-

ten Leistungen der Mitarbeiter sowie staatliche Förderungen und Einflussnahmen.

Im nachfolgenden Kapitel wird der Analyse-, Bewertungs- und Entscheidungsprozess dargelegt (Wer analysiert, bewertet und entscheidet? Stärken und Schwächen der Forschung im Unternehmen, Auswahl der Forschungsgebiete, Festlegung von Forschungszielen und Forschungsstrategien).

Das 7. Kapitel befasst sich mit der Produktentwicklung: von der explorativen Forschung zur präklinischen Entwicklung, Prüfphasen klinischer Studien, unter anderem mit einer Beschreibung von „Nicht-Interventionsstudien – NIS“. Aufgaben der Projektleitung werden ebenfalls aufgeführt.

Zum Schluss werden Beispiele für innovationsschädliches Verhalten aufgeführt. Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass dem Autor ein authentisches, klares, bemerkenswert offenes Buch basierend auf einem reichen Erfahrungsschatz gelungen ist. Die Literaturzitierung in Form von Fußnoten ist etwas ungewöhnlich. Für Mitarbeiter der Pharmabranche, aber auch für Gesundheitsökonom und -politiker kann das Buch zur Horizonterweiterung uneingeschränkt empfohlen werden.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Laux,
Haag i. OB/München