

Risiko bei Aripiprazol in der Jugendpsychiatrie

Fallbericht einer Überdosierung mit Reboundeffekt der Psychose¹

■ F. Trümpler Moll², H. Beutler

Unité d'hospitalisation psychiatrique pour adolescents (UHPA), Moutier

Summary

After a dose enhancement of aripiprazole a young man reacts with extrapyramidal side effects, which seem to be identical to the symptoms of his acute psychotic state (three weeks before).

The assessment of the pharmacologic origin for the rebound effect of the psychosis appears hidden by the psychosocial stress factors and the substance abuse.

Aripiprazole is the newest atypical antipsychotic with a mode of action that is distinct from currently available antipsychotic drugs. It acts as a partial agonist and antagonist at dopamine D₂ receptors, thereby mitigating most of the adverse reactions. Such reports started it being used for adolescents. For the correct application see the guideline and references from the current literature at the end.

Keywords: aripiprazole; atypical antipsychotic; extrapyramidal side effects; adolescent psychiatry; first psychosis

Fallbericht

Anamnese

Der 17-jährige Jugendliche wird zum dritten Mal innert 2 Jahren mit einer psychotischen Symptomatik hospitalisiert.

Ein Jahr zuvor war er, nach der zweiten psychotischen Episode, mit Aripiprazol 15 mg ambulant von März 2004 bis Juni 2005 behandelt worden. Der Jugendliche fühlte sich wohl und beschrieb keine Nebenwirkung wie bei anderen, früheren Neuroleptika (unter Olanzapin 10 mg litt er an Kurzzeitgedächtnisstörung und Gewichtszunahme). Im symptomfreien Zustand wurde die Medikation sistiert, gleichzeitig trat der junge Mann seine IV-Ausbildungsstelle an. Dort begann er Zigaretten zu rauchen und stoppte die wöchentliche Psychotherapie. Die ungewohnten Anforderungen im Ausbildungszentrum und das neue Umfeld führten (nach 3 Wochen) zu erneuten Cannabiskonsum-

Tabelle 1

Extrapyramidale Nebenwirkungen beim Jugendlichen.

Akathisie
unter allen Neuroleptika 20%-Risiko für diese Nebenwirkung in 1.–7. Woche
als quälend erlebte Sitz- und auch Stehruhe, mit motorischen Auffälligkeiten
Reizbarkeit als «psychotische Agitation» erkennbar
Angst, Konzentrationsstörung
Differentialdiagnose zu «restless legs»-Syndrom (letzteres kann auch im Liegen auftreten)
Neuroleptika absetzen und mit Benzodiazepinen behandeln
Parkinsonoid
Risiko 15–20% in der 1.–10. Woche nach Einnahme
Einschränkung der Feinmotorik, Verlust der Mitbewegung bis zur Akinese
Rigor und seltener Tremor, kleinschrittiger Gang
Hypo- und Amimie, Salbengesicht und Hypersalivation
Bradphrenie (verlangsamtes Denken)
Neuroleptika absetzen und mit Anticholinergika behandeln [1, 2]

tionen (bis 1 gr täglich) und 4 Wochen später zur psychotischen Dekompensation.

Zum dritten Mal im UHPA (Unité d'hospitalisation psychiatrique pour adolescents) in Moutier stationär aufgenommen, verbesserte sich sein Zustand in den ersten 2 Wochen kaum, als wir, mit 15 mg Aripiprazol, die Medikation aus dem ambulanten Setting übernahmen. Die klinischen Parameter waren stabil, und der Jugendliche verneinte jegliche Nebenwirkung. Er litt aber immer noch unter einzelnen psychotischen Symptomen: hauptsächlich kognitiven Funktionsstörungen wie auch emotionalen Defizite mit wahnhaften Anteilen. In Anbetracht seines Alters und Gewichts (17 Jahre; 63,5 kg), keiner Anzeichen einer Nebenwirkung und seines eminenten Leidens erhöhten wir die Tagesdosis auf 22,5 mg Aripiprazol, aufgeteilt in zwei Einnahmen. In den darauffolgenden Tagen verstärkte sich ein Konflikt mit dem Vormund, der die Weiterführung seiner Ausbildung in Frage stellte, und die Mutter musste wieder mit einer schizoaffektiven Störung hospitalisiert werden. Bekannte Ängste wurden in ihm wachgerufen.

Klinischer Befund

In der Folge wirkte der Jugendliche in den Gesprächen etwas steif, distanziert, als ob er

die Geschehnisse um ihn herum nicht einordnen könne, nicht wahrhaben wolle. Während der Sitzungen wurde er unruhig, zappelte mit den Beinen und musste vermehrt aufstehen oder weglaufen. Die Konzentrationsfähigkeit und die Aufmerksamkeit verkürzten sich in dieser Woche von 60 auf 30 Minuten, dann 10 Minuten bis zuletzt nur noch 3–5 Minuten. Ein leichter Tremor in den Händen stellte sich ein. Er reagierte ungehalten, gereizt und wortkarg. Auf Fragen nach seinem Befinden kamen unwillkürlich Tränen, der Blick war angstvoll und glasig. Der Jugendliche schien die Welt nicht mehr zu verstehen und hatte, bei klarem Bewusstsein, Mühe, sich kohärent auszudrücken. Erst am siebten Tag wirkte er manchmal während der Gespräche abwesend, als würde er durch uns hindurchschauen. Entsprechend waren seine Antworten eingeschränkt und einsilbig, dabei schwitzte er leicht.

Korrespondenz:

Dr. med. François Trümpler Moll
Facharzt
FMH Psychiatrie/Psychotherapie
Oberarzt
Psychiatrische Dienste Biel-Seeland
Mühlebrücke 14
CH-2502 Biel
e-mail: Francois.Truempler@gef.be.ch

1 *Patienteneinverständnis:* Der Patient (1988) erklärt sich einverstanden mit der anonymisierten Veröffentlichung seiner Krankengeschichte für diesen Fallbericht.

2 *Interessenverbindung:* Es bestehen beim Autor weder Verpflichtungen oder Interessenkonflikte gegenüber dem Hersteller des atypischen Neuroleptikums noch zu anderen pharmazeutischen Unternehmen.

Untersuchungen

Viele der beschriebenen Anzeichen entsprachen dem klinischen Bild bei Eintritt, nur dass er dort wahrnehmbar unter Paranoia litt, konfuser erschien und gar kein Dialog

möglich war. Eine Konsumation von illegalen Drogen wurde von ihm verneint, und der Urintest war bland. Im Gegensatz dazu gab er vier Wochen später einen Cannabisgebrauch an, und der Drogentest war positiv. Die klinischen Untersuchungen (Somato-/

Psychostatus) ergaben ausser den oben erwähnten Fakten keine neuen Hinweise, die Vitalparameter waren im Normbereich, ebenso die Laborwerte (mit Ausnahme des ALAT-Parameters mit 15 U/l bei Richtwerten von 21 bis 72).

Zu diesem Zeitpunkt schlossen wir eine erneute psychotische Dekompensation aus. Sowohl der Jugendliche wie auch der Verlauf bestätigten unsere Annahme, dass nicht der Kontext dieses Verhalten ausgelöst hatte. Für uns festigte sich differentialdiagnostisch der Verdacht eines pharmakokinetischen Faktors.

Differentialdiagnostische Überlegungen

Der Verdacht einer medikamentösen Nebenwirkung entsprang aus der klinischen Betrachtung des Rigors, dieses leichten Tremors, des Gereiztseins und innerer Anspannung ohne Gewaltandrohung. Auch beschrieb der Jugendliche einen neuen Angstzustand, gepaart mit der Bitte um Hilfeleistung. Es handelte sich nicht um psychotische oder delirante Ängste, sondern um eine Wahrnehmung, dass etwas im Innern ängstigt, ohne genaue Erfassung, aber mit dem Wunsch nach medizinischer Unterstützung. Hinzu kam eine abnehmende Konzentration und verminderte Aufmerksamkeit, ohne erkennbare Wahnvorstellungen und Halluzinationen.

Von den notwendigen Kardinalzeichen für ein *malignes Neuroleptika-Syndrom* mit Fieber, Rigor, CK-Erhöhung oder zwei dieser Zeichen sowie vier aus dem Symptomkatalog Tachykardie, Blutdrucklabilität, Tachypnoe, Schwitzen, Leukozytose und Bewusstseinsstörung [1] war nur einer erfüllt. Ebenso wenig liess sich ein *zentrales Serotonin-Syndrom* schlüssig festlegen, mit Erregung bis zur Bewusstseinsstörung, erhöhtem Muskeltonus, Myoklonien und Zittern [2]. Ein *anticholinerges Delir* wurde in Betracht gezogen, mit ausgeprägten vegetativen Funktionsstörungen, bis zur akuten Psychose mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Wahnsymptomatik, Agitiertheit und Kurzzeit-Gedächtnisstörung. Es müssten auch periphere Symptome wie dilatierte Pupillen mit träger Lichtreaktion, warme, trockene Haut, Gesichtsröte, Foetor ex ore, Fieber, Sinustachykardie, hypotoner Blutdruck, Tachypnoe, Hyperreflexie und Urinretention auftreten (der Jugendliche hatte nur eine leichte Gesichtsröte). Vereinzelt toxische Anzeichen waren erkennbar (siehe Fallbeschreibung), die sich mehr oder minder unter *extrapyramidale Nebenwirkungen* (Tab. 1) als Akathasie und Parkinsonoid einordnen liessen.

Therapie und Verlauf

Unsere therapeutische Intervention bestand darin, die Medikation sofort zu stoppen, bei Notwendigkeit 1 mg Temesta® Expidet zu verabreichen (insgesamt dreimal) und vermehrt stützende Begleitgespräche anzubieten. Wir begannen 36 Stunden nach der Sistierung des Aripiprazols mit 5 mg Olanzapin Velotab. Nach 72 Stunden wurde das Olanza-

Tabelle 2

Aripiprazol-Übersicht.

Wirkstoff (lat./engl.)

Aripiprazolum/Aripiprazole, ein Quinolinon-Derivat, ein atypisches Neuroleptikum

Markenname

Abilify® (Bristol-Myers Squibb)

Pharmakodynamik

partieller Agonist des Dopamin-D₂-Rezeptor

partieller Agonist der Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren

antagonistische Aktivität auf 5-HT_{2A}-Rezeptoren und Dopamin-reiche Umgebung [4]

Verfügbarkeit

orale Tabletten erhältlich in 5, 10, 15, 20 und 30 mg

Verordnung

Bei Erwachsenen ist ein Einstieg mit einer Gabe von 10 bis 15 mg täglich bei Schizophrenie empfohlen. Wenn notwendig mit einer Erhöhung auf 30 mg/pro Tag nach 2 Wochen.

Keine Dosisanpassung bei Leber- oder Nierenschwäche.

Für Kinder und Jugendliche wird eine vorsichtige Dosierung vorgeschlagen, die dem Körpergewicht angepasst ist: 1 mg unter 25 kg, 2 mg zwischen 25 und 50 kg, 5 mg zwischen 50 und 70 kg und 10 mg für Patienten über 70 kg [5, 6].

Pharmakokinetik

Höchste Plasmakonzentration nach 3 bis 5 Stunden, zu 99% Protein gebunden, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kommt es zur Verzögerung ohne signifikanten Absorptionseinfluss.

Bioverfügbarkeit 87% nach oraler Einnahme.

Stoffwechsel abhängig von CYP2D6 und CYP3A (Cytochrome P450).

Halbwertszeit beträgt 75 Stunden. Der wichtigste Metabolit Dehydro-Aripiprazol ist aktiv und hat eine Halbwertszeit von 94 Stunden. Bei Kaukasierern sind CYP2D6 7% langsame und 1–7% ultraschnelle Stoffwechsler. Bei einem langsamen Metabolismus ist das Risiko für eine signifikante Nebenwirkung dreimal höher (Odds ratio von 3,4) bei einer Halbwertszeit von 146 Stunden. Die Ultrarapiden benötigen höhere Dosierungen [7].

Grosses therapeutisches Fenster, das die klinische Relevanz der Plasmakonzentration bestimmt [3].

klinische Wirkkraft

In Placebo-kontrollierten Studien wirksam bei positiven, negativen Symptomen der Schizophrenie und allgemeiner Psychopathologie.

Nebenwirkungen

Häufig genannte Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel, Schlaflosigkeit und psychomotorische Unruhe [4].

Minimale Gewichtszunahme, eher Abnahme im Verlauf.

Prolaktin neutral.

Minimales Sedierungspotential.

Im Vergleich zu Placebo keine vermehrte QT-Verlängerung.

Geringe Stoffwechselstörung.

Extrapyramidale Nebenwirkungen selten.

Interaktionen

Carbamazepine, Phenytoine und Topirimate reduzieren die Plasmakonzentration von Aripiprazol [3].

Fluoxetine, Sertaline, Flovoxamine, Grapefruitsaft u.a. erhöhen die Plasmakonzentration von Aripiprazol [3].

Blutspiegel im therapeutischen Bereich

Serumuntersuchung einschicken (z.B. an die pharmakologische Klinik des Universitätsspitals Zürich, Schweiz).

Tabelle 3

Anwendungsgebiete und Nebenwirkungsberichte zu Aripiprazol.

Studien mit anderen Anwendungsbereichen

Eine Studie mit Aripiprazol-Gabe bei 30 Kindern und Jugendlichen mit Bipolaren Störungen wies Nebenwirkungen von Sedierung (33%), psychomotorischer Unruhe (23%) und gastro-intestinalen Beschwerden (7%) auf, bei guter allgemeiner Verträglichkeit, da 73% noch zusätzlich andere psychiatrische Medikamente einnahmen [5].

Bericht über einen 19jährigen mit Tourette-Syndrom, das erfolgreich mit 10 mg Aripiprazol geheilt wurde [3].

Aripiprazol wird auch bei Alzheimer-Demenz und therapieresistenten Affekt- oder Angststörungen eingesetzt.

Bei Kindern und Jugendlichen (n = 23) mit Verhaltensstörung reduzierte Aripiprazol aggressive Handlungen [8].

Eine weitere Studie mit Aripiprazol an der Indiana University School of Medicine versucht 4- bis 17jährige mit Asperger-Syndrom zu behandeln.

publizierte Kasuistiken von Nebenwirkungen

Bericht über einen 42jährigen Mann (Kaukasier) mit «childhood schizophrenia» der mit 30 mg Aripiprazol in ein katatonisches malignes Neuroleptika-Syndrom fiel [9, 10].

Fallbeschreibung eines 43jährigen Mannes mit 30 mg Aripiprazol und 20 mg Fluoxetin, der nach 3 Wochen ein malignes Neuroleptika-Syndrom erlitt. Sie vermuten einen Serotonin-5-HT_{1A}-Effekt wie ein Serotonin-Syndrom [6].

pin auf täglich 10 mg erhöht. Eine Besserung stellte sich innerhalb von 2 Tagen ein, und nach 5 Tagen war der Jugendliche psychisch stabilisiert, nach 10 Tagen symptomfrei.

Nach der Hospitalisation hat der einweisende Psychiater wieder auf Aripiprazol 10 mg umgestellt. Wir stellten in einem Follow-up 6 Monate später fest, dass der Jugendliche in einem stabilen Zustand eine Lehrstelle (für Nichtbehinderte) antrat. Zwölf Monate später hat er seine Lehrstelle verloren, Cannabis konsumiert und Schwierigkeiten mit den Eltern, aber ohne psychotische Symptome bei regelmässiger Einnahme von Aripiprazol 10 mg.

Kommentar

Bei einem Adoleszenten in Krise kann es manchmal schwierig sein, zwischen intra-/inter-psychischen Problemen, Umwelteinflüssen oder der Wirkung von Medikamenten zu unterscheiden. Im Fallbeispiel erschwerte eine similäre Grundsymptomatik aus dem psychotischen Formenkreis das Erkennen der medikamentösen Nebenwirkungen. Als erstes Indiz sind uns der Rigor und die körperliche Wahrnehmung einer neuen (unbegündeten) Angst aufgefallen. Aufgrund dieser Anzeichen haben wir die Situation neu evaluiert und die extrapyramidalen Anzeichen festgehalten.

Wir nehmen an, dass die Akathasie und parkinsonoide Symptomatologie (Tab. 1) durch den langsamen Stoffwechsel der CYP2D6 (Cytochrom P 450) des Jugendlichen ausgelöst wurden. Zusätzlich lassen neueste Erfahrungsstudien [3] vermuten, dass eine Dosisaufteilung wegen der langen Halbwertszeit (mit 75 Stunden! die längste aller atypischen Neuroleptika) zu einer Akkumulation geführt hat. Wir haben es verpasst, den Blutspiegel zur Dosisprüfung zu

untersuchen, weil die klinische Entwicklung günstig verlief und unseren Verdacht bestätigte. Auch dachten wir damals nicht an eine wissenschaftliche Fallbeschreibung. Auf die Überprüfung des vermuteten Polymorphismus im Gen für die Zytochromoxidase CYP2D6 verzichteten wir aus wirtschaftlichen Gründen. Somit bleibt es ein klinischer Verdacht, dass die Dosierung den therapeutischen Bereich überschritt und die Anzeichen einen toxischen Hintergrund haben.

Doch die Vermutung eines iatrogenen Triggers liegt auf der Hand. Für Erwachsene gilt eine Aripiprazol-Dosierung zwischen 15 und 30 mg pro Tag. Für Kinder gibt es keine Standardwerte. Als vorsichtige Richtlinie kann die Dosis per kg Körpergewicht genommen werden (Tab. 2). Wenn wir uns danach orientieren, sollten für die 64 kg Körpergewicht des Jugendlichen 10 mg Aripiprazol genügen. Unser Jugendlicher zeigte keine adversen Reaktionen mit 15 mg, bei guter Compliance und Wirkung während Monaten ambulanter Behandlung, obschon konservative Beobachtungsstudien bei Jugendlichen eine niedrigere Dosierung vorschlagen [6]. Aber bei einer Steigerung auf 22,5 mg Aripiprazol und der Dosisaufteilung kam es zu einer Akkumulation (bei langer Halbwertszeit) und zum Beginn einer Vergiftung. Eine weitere Interaktion konnten wir ausschliessen, da der Jugendliche keine der bekannten Wirkstoffe oder Nahrungsmittel einnahm, die zu einer Akkumulation führen können [3].

Bis andere wissenschaftliche Daten zur Verfügung stehen, gelangen wir zu folgender Schlussfolgerung: Bei jungen Menschen unter 20 Jahren und einem Körpergewicht unter 70 kg muss eine konservative Vorgehensweise, Dosierung per kg Körpergewicht (Tab. 2), eingehalten oder die Medikation geändert werden, um das Risiko einer Intoxikation zu vermeiden.

Fazit für die Praxis

1. Aripiprazol bei Jugendlichen bis 20 Jahre nach Körpergewicht dosieren, maximal bis 15 mg auftitrieren.
2. Keine Dosisaufteilung und auf potenzierende Wirkstoffe achten (Tab. 2) [5].
3. Bei atypischem Symptomkatalog eines psychotischen Adoleszenten immer eine klinische Untersuchung durchführen und eventuell mit Laboruntersuchungen (bei Verdacht auf Nebenwirkungssyndrom oder andere akute Erkrankung [Tab. 3]) vervollständigen.
4. Medikation sistieren, je nach Verlauf eventuell später wieder aufnehmen.

Literatur

- 1 Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley 2003 Prescribing Guidelines. 7th edition. London: Martin Dunitz; 2003. p. 62–4.
- 2 Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 2., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2000. S. 143–54.
- 3 De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics Psychosomatics. 2005 May–Jun;46(3):262–73.
- 4 Travis MJ, Burns T, Durson S, Fahy T, Frangou S, Gray R, et al. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. Int J Clin Pract. 2005;59(4):485–95.
- 5 Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for paediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. J Child Adolesc Psychopharmac. 2004;14(4):593–600.
- 6 Findling R, Blumer JL, Kauffman R, Batterson JR, Gilbert DL, Bramer S, et al. Pharmacokinetic Effects of Aripiprazole in Conduct Disorder. AACAP Annual Meeting, October 2003.
- 7 Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs. 2004;64(15):1715–36.
- 8 Buck ML. Aripiprazole use in children and adolescents. Pediatr Pharm. 2004;9(12):1–5.
- 9 Chakraborty N, Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. Int Clin Psychopharmacology. 2004;19: 351–3.
- 10 Duggal HS, Kithas J. Possible neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and fluoxetine. Letter to the Editor. Am J Psychiatry. 2005;162:397–8.