Empfehlungen zur Einleitung und zum Absetzen einer Antidepressiva-Therapie

Warum ist meine Patientin verwirrt?

Yvonne Quain, Domenico Ciancone, Corinne Challet, Nicolas Schaad, Rebecca Dreher
Hôpital de Morges

Fallbeschreibung

Wir beschreiben den Fall einer 85-jährigen Patientin mit einem zerebrovaskulären Insult in der Anamnese. Die Patientin wird uns zugewiesen wegen einer oberen Gastrointestinalblutung aufgrund eines gastroduodenalen Ulkus. Sie steht unter einer Therapie mit Torasemid 10 mg, Metoprolol 12,5 mg, Acetylsalicylsäure 100 mg, Atorvastatin 20 mg, Pantoprazol 80 mg, Flurazepam 30 mg, Zolpidem 10 mg, Cholecalciferol 800 IE und Calciumcarbonat 2500 mg pro Tag. Wegen einer depressiven Störung wird sie regelmässig psychiatrisch betreut und erhält kurz vor der aktuellen Hospitalisation 10 mg Citalopram. Weil die Patientin depressiv wirkt, veranlassen wir eine stationäre psychiatrische Evaluation, die eine mittelschwere bis schwere depressive Episode bestätigt. Der Psychiater empfiehlt die Fortsetzung der bisherigen Therapie mit Citalopram. Die Patientin wird in der Folge auf die Rehabilitationsabteilung verlegt, wo zusätzlich eine leichte Demenz diagnostiziert wird. In den folgenden Wochen wird eine Exazerbation der Depression beobachtet. Der vor der Hospitalisation involvierte Psychiater schlägt den Ersatz von Citalopram durch Venlafaxin vor.

Frage 1: Wie soll der Wechsel des Antidepressivums durchgeführt werden?

a) Venlafaxin schrittweise aufdosieren und Citalopram absetzen ohne Ausschleichen, sobald die effiziente Venlafaxin-Dosis erreicht ist.
b) Citalopram ausschleichen und anschliessend Venlafaxin in der effizienten Dosis einführen ohne Einschleichen.
c) Citalopram ausschleichen und anschliessend Venlafaxin schrittweise aufdosieren.
d) Citalopram absetzen und anschliessend ohne Wash-Out Beginn mit Venlafaxin direkt in der effizienten Dosis.
e) Citalopram absetzen und ohne Wash-Out Venlafaxin stufenweise aufdosieren.

Anmerkung: Frage 2 und die Antworten zu den Fragen 1 und 3 wurden in dieser Online-Version korrigiert.

Wir haben entsprechend den Empfehlungen des Internettools http://wiki.psychiatrienet.nl Citalopram ohne Ausschleichen abgesetzt und ohne Wash-Out am Tag danach mit Venlafaxin angefangen nach folgendem Schema: Tag 1 bis 3: 37,5 mg täglich, Tag 4 bis 10: 75 mg täglich, Tag 10 bis 12: 112,5 mg täglich. Am Tag 10 kommt es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustands und einer Somnolenz alternierend mit Angstzuständen und neu auch visuellen Halluzinationen. Ausserdem verschlechtert sich die bisher autonome Patientin auch funktionell und kann sich nicht mehr ohne Begleitung fortbewegen.

Die Vitalparameter sind normal, und die Patientin ist afebril. Im Neurostatus werden eine zeitliche und örtliche Desorientierung, ein Aufmerksamkeitsdefizit und eine psychomotorische Verlangsamung festgestellt. Die Prüfung der Hirnnerven, der Kraft und der Sensibilität an den Extremitäten ist altersentsprechend. Hingegen fallen eine Koordinationsstörung und ein mühsamer, kleinschrittiger Gang auf. Die Sehnenreflexe sind normal lebhaft, und die Patientin weist keinen Meningismus auf. Der kardio-pulmonale und abdominale Status ist unauffällig.

Frage 2: Welche ist die ungeeignetste Zusatzuntersuchung?

a) Rotes Blutbild
b) Bestimmung des Serumspiegels von Venlafaxin und seiner Metaboliten
c) Chemogramm mit Leber- und Nierenfunktionswerten und Elektrolyten
d) Lumbalpunktion
e) EEG

Die Laboruntersuchungen ergeben keine pathologischen Befunde. Die Nieren- und Leberfunktionsparameter sind normal. Im EKG wird keine QT-Verlängerung festgestellt. In der Annahme einer medikamentösen Ursache des akuten Verwirrtheitszustands werden die Venlafaxin- und Citalopram-Spiegel abgenommen und die Venlafaxin-Tagesdosis auf 75 mg reduziert. Der Serumspiegel von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten, O-Desmethylvenlafaxin, erweist sich als stark erhöht mit 930 µg/l (Norm 100–400 µg/l). Citalopram kann noch in Spuren nachgewiesen werden, obwohl es 13 Tage zuvor abgesetzt worden ist (26 nmol, Norm 154–

339 nmol/l). Diese Befunde und der zeitliche Zusammenhang zwischen der Umstellung der antidepressiven Therapie und den neurologischen Veränderungen erhärten den Verdacht auf eine medikamentöse Ursache, weshalb auf weitere Abklärungen vorläufig verzichtet wird. Es ist aber klar, dass weitere Abklärungen wie eine Lumbalpunktion oder ein EEG indiziert wären, sollten die neuropsychiatrischen Symptome persistieren. Die Medikamentenspiegel lassen eine Stoffwechselstörung auf der Ebene des Cytochroms P450 2D6 als Erklärung der Venlafaxin-Intoxikation vermuten.

Diskussion

Bei dieser Patientin liegen die Serumspiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin weit über dem therapeutischen Bereich, was die Hypothese einer Medikamentenintoxikation stützt. Der Naranjo-Score zur Beurteilung der Plausibilität einer Medikamentennebenwirkung beträgt 8, so dass die Kausalität von Venlafaxin wahrscheinlich ist. Die Suche nach den häufigsten Polymorphismen von CYP450 2D6 *3 (A2637 Del); *4 (G1934A); *5 (Telezion); *6 (G1795 Del); *2 N ergibt keine Anomalie. Unsere Patientin muss also entweder einen seltenen Polymorphismus haben, oder wir müssen annehmen, dass bei ihr andere Faktoren ausschlaggebend waren wie z.B. Alter, Geschlecht und Co-Medikation [1]. Sieben Tage nach der Reduktion der Venlafaxin-Dosis auf 50% hat sich der Plasmaspiegel normalisiert (<184 µg/l), der Verwirrtheitszustand ist abgeklungen, und die Patientin war wieder mobil.

Eigenschaften von Venlafaxin

Venlafaxin ist ein Antidepressivum vom Typ der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) im Unterschied zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), die nur die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen. Immerhin hemmen auch die SNRI in tiefen Dosen überwiegend die Serotonin-Wiederaufnahme, während die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erst ab Dosen von 200 mg pro Tag und höher relevant wird [2]. Diese Antidepressiva hemmen in geringem Ausmass auch die Dopamin-Wiederaufnahme, was aber wahrscheinlich keinen Einfluss auf die therapeutische Wirkung hat.

Die Wirkung von Venlafaxin ist dosisabhängig [2]. Venlafaxin wird hauptsächlich über das CYP450 2D6 in O-Desmethylvenlafaxin umgewandelt. Dieser Metabolit ist biologisch aktiv und hat eine doppelt so lange Halbwertszeit (11 Stunden) wie Venlafaxin (5 Stunden) [3]. Eine geringe Menge Venlafaxin wird über CYP450 3A4 in das weniger aktive N-Desmethylvenlafaxin umgewandelt (Abb. 1).

Faktoren wie Alter (>60 Jahre), Geschlecht (Frau), Nierenfunktion, Nikotinabusus und gewisse Co-Medikationen können den Venlafaxin-Spiegel ebenfalls beeinflussen [1].

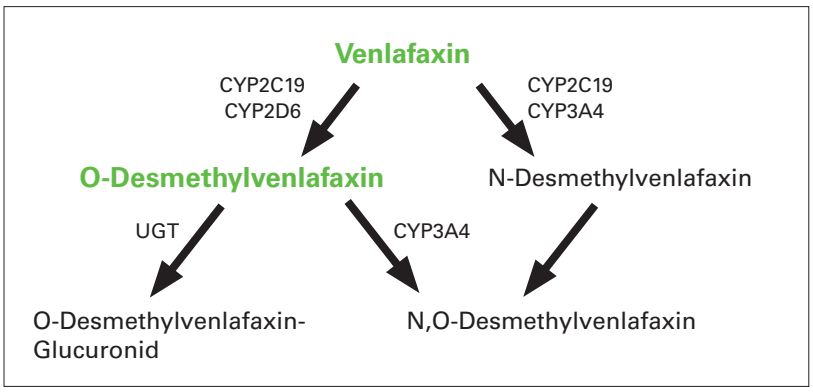

Abbildung 1: Wichtigste Stoffwechselwege von Venlafaxin.
Adaptiert nach [5], Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.
Abkürzungen: CYP = Cytochrom P450, UGT = Uridin-Glucuronosyltransferase.

Venlafaxin in der Praxis

Eine Venlafaxin-Therapie muss schrittweise aufdosiert werden. Die Anfangsdosis ist üblicherweise 37–75 mg pro Tag und sollte frühestens nach einer Woche schrittweise um 75 mg jeden 4. Tag erhöht werden. Bei älteren und gebrechlichen Personen empfiehlt es sich, die Dosis in kleineren Schritten von 37,5 mg pro Tag und nur alle sieben Tage zu erhöhen. Entschliesst man sich, die Behandlung abzusetzen, sollte die Dosis alle zwei Wochen auf die Hälfte reduziert werden. Falls Entzugssymptome auftreten, muss auf die vorherige Dosis zurückgekehrt und anschliessend langsamer reduziert werden. Bei einer Depressionsbehandlung wird empfohlen, einen Plasmaspiegel von Venlafaxin inklusive seines aktiven Metaboliten im Bereich von 100–400 ng/ml anzustreben.

Unerwünschte Wirkungen der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Frage 3: Welches ist die am wenigsten häufige Nebenwirkung von Venlafaxin?

a) Hyponatriämie
b) Gewichtszunahme
c) Serotonin-Syndrom
d) Schwindel
e) Übelkeit

Korrespondenz:
Dr. med. Domenico Ciancone
Hôpital de Morges
Chemin du Crêt 2
CH-1110 Morges
ciancone.domenico[at]
libero.it

Die häufigsten Nebenwirkungen von Venlafaxin sind ähnlich wie die der SSRI. Dabei handelt es sich um gastrointestinale Symptome wie Übelkeit (21–58%), Obstipation (8–15%), Durchfälle und Inappetenz (8–22%). Diese Nebenwirkungen treten häufiger auf bei der Gabe von rasch wirkenden galenischen Formen. Die häufigsten neurologischen Nebenwirkungen sind Schwindel (12–23,9%), Schlafstörungen (14–24%), Tremor (1,1–10,2%) und Angstzustände (4–21,3%). Im Bereich der Elektrolyte muss in erster Linie mit einer Hyponatriämie gerechnet werden [4]. Die noradernerge Komponente kann dosisabhängig eine Tachykardie oder eine arterielle Hypertonie verursachen (3–13%), konkret im Falle von Dosierungen von 225–375 mg pro Tag [2]. Eine Gewichtszunahme wurde nur in Einzelfällen beschrieben (≥1%).

Wenn Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) mit Wirkstoffen kombiniert werden, die ebenfalls das Serotonin-System beeinflussen, besteht das Risiko eines Serotonin-Syndroms. In einzelnen Fällen wurden unter Venlafaxin auch Parkinson-Syndrom, Rhabdomyolyse, Hypoglykämie und sogar ein Todesfall bei einem langsamen Metabolisierer beobachtet [5].

Die Alarmzeichen einer potentiellen Überdosierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei dieser Patientin haben neben Venlafaxin möglicherweise auch Zolpidem und Flurazepam zum Verwirrtheitszustand beigetragen. Tatsächlich wurde ihr Zolpidem in einer Dosis von 10 mg verordnet, während die empfohlene Tagesdosis bei Patienten von 65 Jahren und älter eigentlich 5 mg beträgt. Ausserdem sollen Frauen aufgrund einer langsamen Elimination empfindlicher auf eine Zolpidem-Überdosierung reagieren [6]. Von Flurazepam wird bei älteren Patienten abgeraten, weil es einen aktiven Metaboliten mit einer langen Halbwertszeit hat.

Wenn SNRI mit Wirkstoffen kombiniert werden, die das Serotonin-System beeinflussen, besteht das Risiko eines Serotonin-Syndroms.

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: d. Frage 3: b.

Tabelle 1: Zeichen einer möglichen Venlafaxin-Überdosierung.

Tachykardie, QT-Verlängerung, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Bradykardie, Hypotonie, Vorhofflimmern, Herzstillstand
Unruhe, anticholingerische Effekte (selten), Verwirrtheitszustand, Orientierungsstörungen, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schwindel, Krämpfe, Hyperthermie, Bewusstseinstrübung, Koma
Hypoglykämie, Hyponatriämie, serotoninerges Syndrom, Diaphorese
Klonus, Hyperreflexie, Hypertonie, Rhabdomyolyse, Rigor, Tremor
Mydriasis
Übelkeit, Erbrechen
Transaminasenanstieg, Leberzellnekrose (selten)
Lungenödem (selten)

Referenz: www.swissmedicinfo.ch und Lexi-Tox, Lexicomp 2015

Schlussfolgerungen

Dieser Fall erinnert uns daran, dass eine Venlafaxin-Behandlung bei älteren Patienten einschleichend und unter enger klinischer Überwachung erfolgen sollte, insbesondere, wenn von einem anderen Antidepressivum gewechselt wird. Es empfiehlt sich überdies, mittels Serumspiegel zu überprüfen, ob man sich im therapeutischen Bereich befindet, und nötigenfalls die Dosis anzupassen. Bei jeder unerwarteten Veränderung des neurologischen Zustands während der Therapieeinleitung mit einem SNRI oder einem SSRI sollte an eine Medikamentenintoxikation gedacht werden.

Disclosure statement
Die Autoren deklarieren keinerlei finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel.

Literatur

1 Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, et al. The effect of Age, Sex, Smoking and Co-Medication on Serum Levels of Venlafaxin and O-Desmethyl Venlafaxin Under Naturalistic Conditions. Pharmacopsychiatry. 2012;45:229–35.
2 Bazire S, Psychotropic Drug Directory: The Professionals' Pocket Handbook and Aid Memoire: 2012. United Kingdom: Lloyd-Reinhold Communication LPP; 2011.
3 Shams MEE, Arneth B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant Venlafaxin. Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics. 2006;31:493–502.
4 Katona C, Bindman DC, Katona CP. Antidepressants for older people: What can we learn from the current evidence base? Maturitas. 2014;79[2]:174–8.
5 Jornil J1, Nielsen TS, Rosendal I, Ahlner J, Zackrisson AL, Boel LW, Brock B. A poor metabolizer of both CYP2C19 and CYP2D6 identified by mechanistic pharmacokinetic simulation in a fatal drug poisoning case involving Venlafaxin. Forensic Sci Int. 2013 Mar 10;226(1-3):e26-31. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.12.020. Epub 2013 Jan 17.
6 Zolpidem, FDA MedWatch, 1.10.2013.