

Neurologische und urologische Komplikationen unter Kombinationstherapie mit Metoclopramid, Mebeverin und Fluspirilen

C. Huber, M. A. Selig, M. Schmauß, T. Messer

Psychiatrische Klinik, Bezirkskrankenhaus Augsburg (Direktor: Prof. Dr. M. Schmauß)

Schlüsselwörter

Metoclopramid, Mebeverin, Fluspirilen, Nebenwirkungen

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 46-jährige Patientin, die vom Hausarzt bei Depressionen mit Fluspirilen, Citalopram und Lorazepam, zusätzlich bei Magenentleerungsstörung mit Metoclopramid und bei Diarrhoe mit Mebeverin behandelt worden war. Ein vollständiger Harnverhalt wurde vom Urologen mit Anleitung zur Einmalkatheterisierung behandelt, ein Rigor nicht bemerkt, eine Modifikation der Kombinationstherapie erfolgte nicht. Zur stationär-psychiatrischen Aufnahme kam es erst auf Anraten einer Freundin bei Exazerbation extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Nach weitgehender Medikamentenkarenz unter Beibehalten von Citalopram bildeten sich die Symptome rasch zurück. Wir diskutieren die Pathophysiologie der Nebenwirkungen und schlagen Maßnahmen zur Verbesserung des Informationsflusses vor.

Keywords

Metoclopramide, mebeverine, fluspirilene, adverse reactions

Summary

A 46-year old female patient received fluspirilene, citalopram and lorazepam for depression. She was also started on metoclopramide for delayed gastric emptying and mebeverine for diarrhea. She developed complete urinary retention, which was treated by catheterization by her urologist. Development of rigor was not noticed; medication was not changed. Exacerbation of extrapyramidal motor side effects lead to admission in hospital. After stopping all drugs except for citalopram, symptoms cleared quickly. We discuss the pathophysiology of side effects and recommend measures to improve the flow of information between practitioners.

Neurological and urological complications with combination therapy of metoclopramide, mebeverine, and fluspirilene

Nervenheilkunde 2008; 27 (Suppl 1): S82–S83

Kasuistik

Es wird kasuistisch über eine 46-jährige Patientin mit depressivem Syndrom berichtet, die seit Monaten von ihrem Hausarzt wegen einer Magenentleerungsstörung Metoclopramid, wegen Diarrhoe Mebeverin und wegen Depressionen Fluspirilen i. m. zusätzlich zu Citalopram und Lorazepam erhalten hatte. Ein aufgetretener Harnverhalt führte zur Vorstellung beim Urologen, wurde einer vordiagnostizierten Fibromyalgie zugeordnet und mit Anleitung zur Einmalkatheterisierung therapiert, was die Patientin tolerierte. Der Urologe wurde nicht über die Vorbehandlung informiert, der Hausarzt nicht über die aufgetretenen Nebenwirkun-

gen. Ein Rigor wurde nicht bemerkt bzw. führte nicht zum Sistieren der Therapie mit Fluspirilen. Die stationär-psychiatrische Aufnahme erfolgte auf Betreiben einer Freundin der Patientin wegen ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen. Nach Medikamentenkarenz unter Beibehalten lediglich von Citalopram gingen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen rasch zurück. Nach 19 Tagen erfolgte die Entlassung.

Analyse

Fluspirilen: Fluspirilen ist ein Diphenylbutylpiperiden und wirkt vor allem als Dopaminantagonist, hat aber auch leicht anticho-

linerge Aktivität. Zum Nebenwirkungsprofil von Fluspirilen zählen vor allem extrapyramidal-motorische Störungen oder ein Parkinson-Syndrom, aber auch Akkommodationsstörungen mit Erhöhung des Augeninnendruckes, Miktionsstörungen und Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus (selten), orthostatische Dysregulation, zerebrale Krampfanfälle, ein malignes neuroleptisches Syndrom, Blutbildveränderungen einschließlich Leukopenie bis hin zur Agranulozytose (sehr selten) und Thrombopenie, passagere Leberenzym erhöhungen, Störungen im Gallenabfluss, Hyperprolaktinämie und Störungen im Glukosestoffwechsel. Fluspirilen verstärkt die Nebenwirkungen anderer Dopaminantagonisten, verstärkt die Sedierung und Atemdepression zentral dämpfender Pharmaka, verstärkt die Wirkung von Antihypertensiva, verstärkt Nebenwirkungen anticholinerg wirksamer Präparate und kann mit Polypeptidantibiotika Atemdepressionen auslösen.

Metoclopramid: Metoclopramid ist ein zentraler Dopaminantagonist mit peripher cholinerg Aktivität, der normalerweise als Propulsivum eingesetzt wird. Ein dyskinetisches Syndrom oder Parkinson-Syndrom werden als seltene Nebenwirkungen angegeben. Sehr selten kann es auch zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen. Bei längerer Anwendung drohen eine Prolaktinerhöhung und Gynäkomastie. Bei Niereninsuffizienz besteht eine relative Kontraindikation. Metoclopramid verstärkt die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen von Antipsychotika. Die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen können auch durch selektive Serotonin-Reuptakeinhibitoren verstärkt werden. Metoclopramid vermindert die Resorption von Digoxin und Cimetidin, während es die Resorption von Levodopa, Paracetamol und

verschiedener Antibiotika verstärkt. Seine Wirkung wird durch Succinylcholin verlängert.

Mebeverin: Mebeverin ist ein kompetitives Antimuskarinikum, das gleichzeitig auch direkt auf die glatte Muskulatur des Darms wirkt und sympathisch-inhibitorische Einflüsse leicht potenziert. Es wird in der Behandlung funktioneller Durchfallbeschwerden eingesetzt. Zum Nebenwirkungsprofil zählen Schwindel, Tremor, Somnolenz, Obstipation, Ataxie, unwillkürliche Muskelkontraktionen und Angstgefühl. Interaktionen drohen bei gleichzeitiger Einnahme von Pharmaka, die Magnesiumtrisilikat enthalten.

Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen: Im Fall der Patientin wurden mit Fluspirilen und Metoclopramid zwei Dopaminantagonisten verabreicht, wodurch die extreme Stärke der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verständlich wird.

Blasenentleerungsstörung: Die parasympathische Innervation der Harnblase erfolgt über den aus dem Sakralmark (S2–S4) entspringenden N. pelvici, der in Ganglien der Blasenwand auf postganglionäre Fasern umgeschaltet wird, die zum M. detrusor vesicae und zum M. sphincter vesicae internus projizieren. An ersterem führen sie zur Kontraktion, am zweiten zur Erschlaffung. Die sympathische Versorgung erfolgt über das spinale sympathische Blasenzentrum am lumbosakralen Übergang (T11–L2/L3). Nach Umschaltung auf postganglionäre Fasern im Ganglion mesentericum inferius führt der N. hypogastricus zum M. sphincter vesicae internus. Aktivität führt zur Kontraktion des Muskels. Die motorische Versorgung führt über das spinale motorische Blasenzentrum (S2–S4) und den Plexus sacralis über den den N. pudendus zum M. sphincter vesicae externus und zur Becken-

bodenmuskulatur. Beide kontrahieren bei Aktivität. Der Vorgang der Blasenentleerung führt nach sensibler Rückmeldung von der Blase zunächst zu einer Aktivierung des Parasympathikus und damit zur Kontraktion des M. detrusor vesicae sowie zur Erschlaffung des M. sphincter vesicae internus. Eine gleichzeitige Hemmung des Sympathikus hebt die Kontraktion des M. sphincter vesicae internus auf. Die Aktivierung der medianen Region des pontinen Blasenentrums steigert die parasympathische, senkt hingegen die sympathische Aktivität und die Aktivität des spinalen motorischen Zentrums. Gleichzeitig wird die laterale Region des pontinen Blasenentrums gehemmt, wodurch die erfolgte Miktionshemmung aufgehoben wird. Die Aktivierung kortikaler Zentren schließlich führt zur bewussten Relaxation des M. sphincter vesicae externus und der Beckenbodenmuskulatur. Die erfolgende Miktionshemmung wird eventuell durch eine Bauchpresse noch unterstützt.

Im vorliegenden Fall ist davon auszugehen, dass die antimuskarinerge Wirkung von Mebeverin, unterstützt durch die anticholinerge Wirkung von Fluspirilen, vor allem die parasympathische Versorgung gestört hat, was gleichzeitig zu mangelhafter Kontraktion des M. detrusor vesicae und zur fortgesetzten Anspannung des M. sphincter vesicae internus geführt haben dürfte. Eine normale Miktionshemmung war damit unmöglich geworden; die Patientin musste sich durch Katheterisierung behelfen.

Diskussion

Die vorliegende Kasuistik verdeutlicht eine Schnittstellenproblematik zwischen den beteiligten Behandlern. Dabei wurden weder Verschreibungen noch Nebenwirkungen in ausreichender Weise kommuniziert. Die be-

obachtete Potenzierung der Nebenwirkungen lässt sich auch in genauer Kenntnis der Pharmakologie nur vermeiden, wenn allen Verordnern alle eingenommenen Medikamente bekannt sind. Abhilfe könnte möglicherweise die Verordnung der Medikamente z. B. über eine elektronische Gesundheitskarte schaffen.

Die unerwünschte Arzneimittelwirkung des Harnverhalts wurde in diesem Fall als eigenständiges urologisches Problem eingestuft und behandelt, anstatt sie an den Hausarzt zurückzuverweisen, der sie als Nebenwirkung hätte erkennen und Konsequenzen für sein pharmakologisches Therapieregime hätte ziehen können. Ein Primärarztssystem, bei dem das Aufsuchen des Urologen erst nach Vermittlung über den Primärarzt erfolgt wäre, hätte dieses Informationsdefizit möglicherweise unterbunden.

Schließlich verdeutlicht diese Fallvignette auch, dass der aus psychiatrischer Sicht ohnehin als problematisch anzusehende Off-label-Einsatz von Fluspirilen wie zur Behandlung der Depression nur nach besonders sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen darf.

Literatur bei den Verfassern.

Interessenkonflikte: Max Schmauss: Honorare für Vorträge oder Beratungstätigkeit: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, GlaxoSmithKline, Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Merz Pharmaceuticals, Pfizer Pharma, Wyeth Pharma, Servier, Organon. Thomas Messer: Honorare für Vorträge oder Beratungstätigkeit: Lilly, Janssen-Cilag, AstraZeneca, Lundbeck, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, Novartis. Marc André Selig: Keine. Christine Huber: Keine.

Korrespondenzadresse:

Christine Huber
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Dr.-Mack-Straße 1 86156 Augsburg
Tel. 0821/48031020
E-Mail: Christine.Huber@bkh-augsburg.de