

# Ein Quetiapin-assoziiertes malignes Neuroleptika-Syndrom mit letalem Ausgang bei einem Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer Demenz

■ G. König<sup>a, b</sup>, C. Weiss<sup>b</sup>, U. Schreiter Gasser<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Klinik für Alterspsychiatrie

<sup>b</sup> Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Gerontopsychiatrisches Zentrum Hegibach

## Summary

*König G, Weiss C, Schreiter Gasser U. [A quetiapine-associated neuroleptic malignant syndrome with lethal outcome in a patient with probable Alzheimer's disease.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2006;157:143–5.*

We present the case of a neuroleptic malignant syndrome (NMS) with lethal outcome in a patient with probable Alzheimer's disease (AD) treated with quetiapine in combination with pipamperone and mirtazapine. Although neuroleptic sensitivity in AD patients is low, we should remain aware of this risk. The NMS management of old people with advanced dementia may frequently be limited by multimorbidity, hence even early recognition and therapy may not prevent the lethal outcome.

*Keywords: quetiapine; neuroleptic malignant syndrome; dementia*

## Anamnese

Ein 95-jähriger Patient wurde im Januar 2005 wegen zunehmend agitierten und aggressiven Verhaltens in der Gerontopsychiatrischen Klinik der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich hospitalisiert. Es bestand – gemäss Ehefrau seit zwei Jahren – eine Demenz, die allerdings schon Ende 2003 aufgrund ihres Schweregrades zu einem Umzug des Ehepaares in ein Alterspflegeheim führte. Der Hausarzt stellte die Diagnose Alzheimer Demenz. Assoziierte Diagnosen: arterielle Hypertonie, COPD, Insulin-abhängiger Diabetes mellitus Typ 2. Ein Routine-Labor beim Hausarzt, 1,5 Mo-

nate vor Eintritt, war, abgesehen von einem erhöhten HbA<sub>1c</sub>, normal. 25 Tage vor Eintritt wurde eine Pipamperon-Therapie mit 20 mg/Tag eingeleitet und nach einer Woche auf 30 mg/Tag gesteigert.

## Befunde

Der Patient war zeitlich, örtlich und zur Situation unscharf bis gar nicht orientiert, autopsychisch ausreichend. In Verknennung der Situation äusserte er wahnhaftige Gedanken und war leicht agitiert. Er zeigte eine mässige gemischte Aphasie, eine ideomotorische und visuokonstruktive Apraxie. Im MMS (Mini Mental Status) erreichte er 12 von 30 Punkten. Die GDS (Geriatric depression scale) war 1/15, der Hachinski-Ischämie-Score 3/18. Neurologisch zeigte er eine sensible Polyneuropathie und eine Gangstörung mit Gangunsicherheit und verkürzter Schrittlänge beim freien Gehen. Er war teilweise urininkontinent.

Die zerebrale Computertomographie zeigte eine links parietal betonte fortgeschrittene Grosshirnatrophie mit rechtsbetonter Beteiligung der Hippocampi ohne vaskuläre Mikroangiopathie. Das Blutbild war normal, weitere Laboruntersuchungen wurden abgelehnt. Gemäss Anamnese, Klinik und Befunden gingen wir von einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz gemäss den NINCDS-ADRDA- und ICD-10-Kriterien aus.

Wegen leichter Seditiertheit wurde die Eintrittsmedikation gestoppt, wegen zunehmender Agitation mit aggressivem Verhalten und wahnhaften Ideen nach 2 Tagen in einer Dosis von 40 mg Pipamperon/Tag wieder aufgenommen. Nach Steigerung auf 60 mg/Tag Tagesschläfrigkeit als Nebenwirkung, deshalb erneute Dosisanpassung und Weiterbehandlung mit 30 mg/Tag. Die bestehende Insomnie besserte sich durch Mirtazapin 15 mg und Clomethiazol 300 mg.

Der Patient war bisweilen humorvoll und höflich und beschäftigte sich mit «Zeitungslesen». Wegen zunehmender aggressiver Ablehnung von pflegerisch-ärztlichen Handlungen waren aber

Korrespondenz:  
Dr. Gabriella König  
Psychiatrische Universitätsklinik  
Klinik für Alterspsychiatrie  
Lenggstrasse 31  
Postfach 1931  
CH-8029 Zürich  
e-mail: gabriella.kuenig@puk.zh.ch

die nötige Unterstützung in der Körperpflege sowie eine adäquate Behandlung des Diabetes nicht mehr gewährleistet. An Tag 11 der Hospitalisation begannen wir wegen ausgeprägter Verhaltensstörungen eine Therapie mit Quetiapin 12,5 mg/Tag, ab Tag 12 betrug die Dosis 25 mg/Tag, noch überlappend mit Pipamperon, das wir im Gegenzug auszuschleichen planten. Am Tag 12 deutliche Besserung der Verhaltensstörung. Am Nachmittag von Tag 14 wurde der bisher noch frei gehfähige Patient innerhalb weniger Stunden steif und immobil. Zugleich entwickelte er eine ausgeprägte Schläfrigkeit, so dass er ohne Abendessen und Nachtmittel zu Bett gebracht wurde. Am Morgen von Tag 15 war er somnolent, kaum kommunikationsfähig, dysphagisch und völlig immobil, mit starkem Rigor von Rumpf und Extremitäten und intermittierendem feinschlägigem Ruhetremor der Hände. Blutdruck und Herzfrequenz waren stabil. Temperaturanstieg im Tagesverlauf auf 38,2 °C. Im Labor CK (Kreatinkinase) 3822 U/l (Normwerte 35–232), CRP (C-reaktives Protein) 28,7 mg/l (Normwert <3). [Harnstoff 7,6 µmol/l (Normwert 2,5–6,4), Kreatinin 133 µmol/l (Normwert 62–115), GOT 144 U/l (Normwert 15–37), übrige Leberfunktionsparameter normal.] In der Annahme eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) gemäss den DSM-IV-Kriterien [1] setzten wir alle psychoaktiven Medikamente ab und verlegten den Patienten in eine Abteilung für Innere Medizin.

Hier betrug die CK bei Aufnahme 3866 U/l (Normwert <190), sank noch am Aufnahmetag auf 3151 U/l, an Tag 2 der Hospitalisation auf 2267 U/l, an Tag 8 auf 239 U/l. Weisses Blutbild, Röntgen-Thorax, Blutkulturen und Urikult waren unauffällig. [Übrige Laborbefunde (Aufnahmetag/Tag 2/Tag 8): CRP 39 mg/l/31 mg/l/64 mg/l (Normalwert <5). Kalium normal/–/3,1 mmol/l (Normwert 3,6–4,5). Hämoglobin 13,1 g/dl/11,1 g/dl/12,2 g/dl (Normwert 13,5–17,5). Hämatokrit 38,9%/32,6%/36,0% (Normwert 40–53). Mikrozyten 1,8%/1,7%/2,1% (Normwert 0–1,5). Magnesium 0,61 mmol/l/–/0,60 mmol/l (Normwert 0,7–1,1). LDH 479 U/l/–/495 U/l (Normwert 150–420). GOT 140 U/l/–/34 U/l (Normwert <52). Übrige Leberfunktionsparameter normal. Harnstoff normal. Kreatinin 131 µmol/l/112 µmol/l/99 µmol/l (Normwert 70–105). TSH basal bei Eintritt 0,22 mU/l (Normwert 0,27–4,20), FT3 und FT4 normal.]

Der Patient erhielt vier Tage lang 600 mg/Tag Amantadin intravenös. Bereits nach einem Tag besserte sich die Vigilanz deutlich, die Temperatur normalisierte sich und der Muskelrigor nahm ab. Eine weitere klinische Besserung trat nicht ein. Trotz Vigilanzverbesserung nicht verbal kommunikationsfähig. Weiterhin rigide Muskeltonuser-

höhung (an den Armen leicht, an den Beinen stark), Immobilität und intermittierende Schluckstörung. Wegen erneuter Agitation und Aggression nach der PK-Merz-Infusionstherapie Behandlung mit Pipamperon 20 mg/Tag, in Kombination mit Lorazepam 2 mg/Tag. Insulintherapie an parenterale Nahrungszufuhr angepasst, vorbestehende arterielle Hypertonie wegen Aspirationsgefahr mit Nitropflaster behandelt.

An Tag 10 wurde der Patient auf Wunsch der Angehörigen unter Verzicht auf weitere diagnostische oder therapeutische Massnahmen zur Palliativpflege ins Pflegeheim entlassen. Gemäss betreuendem Hausarzt und Pflegepersonal blieb er somnolent, schwer rigide und – abgesehen von ganz vereinzelt geäusserten Wörtern – mutistisch. Weil Berührung und passives Bewegen ihm unerträgliche Schmerzen zu bereiten schienen, setzte man direkt nach Rückkehr ins Pflegeheim alle Medikamente ab und behandelte ihn mit Morphin 20 mg/Tag. Vier Tage später verstarb er. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

## Kommentar

Gemäss den DSM-IV-Kriterien gehen wir bei dem Patienten von einem malignen neuroleptischen Syndrom aus [1]. Auch wenn er bei Ansetzen von Quetiapin seit bereits 6 Wochen mit Pipamperon behandelt wurde – seit etwa einer Woche in Kombination mit Mirtazapin und Clomethiazol –, suggeriert die akute Entwicklung des neuropsychiatrischen Syndroms am 4. Therapietag einen kausalen Zusammenhang mit Quetiapin. Quetiapin hat sich in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Alzheimer-Patienten als sicher erwiesen [2]. Zudem ist das MNS-Risiko von Alzheimer-Patienten niedrig [3]. Atypische Neuroleptika können ein malignes neuroleptisches Syndrom auslösen, häufig in den ersten zwei Wochen der Therapie [4]. Quetiapin als Auslöser ist ebenfalls beschrieben, allerdings bei jüngeren, nicht multimorbiden Patienten, die mit höheren Dosen behandelt wurden und – mit einer Ausnahme [5] – in Kombination mit anderen Psychopharmaka. In allen Fällen erholten sich die Patienten [4, 6, 7]. Bei einem schwer dementen Alzheimer-Patienten, der unter Haldol, Chlorpromazin und Lorazepam ein malignes neuroleptisches Syndrom entwickelt hatte, führte nach Remission die Neuroleptika-Reexposition mit Quetiapin 50 mg/Tag zu einem Rückfall, so dass die Autoren davor warnten, sich unter Quetiapin in falscher Sicherheit zu wiegen [8]. Da Polypharmazie zu den Risikofaktoren für ein malignes neuroleptisches Syndrom zählt [9],

ist nicht auszuschliessen, dass bei unserem Patienten Interaktionen zwischen Quetiapin und Pipamperon oder Mirtazapin eine Rolle gespielt haben. Unter Mirtazapin, Haloperidol und Risperidon wurde ein malignes neuroleptisches Syndrom beschrieben. Die Autoren sahen in der zentralen  $\alpha_2$ -adrenergen Blockade mit in Folge erhöhter noradrenerger Aktivität einen möglichen pathophysiologischen Mechanismus für Mirtazapin [10]. Bei einem Olanzapin-induzierten malignen neuroleptischen Syndrom mit letalem Ausgang wurde die Multimorbidität (Diabetes, COPD, arterielle Hypertonie, kongestive Herzerkrankung, Schlaf-Apnoe) für den Tod der 60jährigen Patientin mitverantwortlich gemacht [4]. Früherkennung der klinischen Anzeichen mit sofortigem Absetzen des auslösenden Agens gelten als wichtigste «therapeutische Massnahme» [11]. Im vorliegenden Falle kam es nach Absetzen der psychoaktiven Substanzen durch pharmakologische Therapiemassnahmen zu einer primären Besserung, die dann stagnierte. Ob die frühzeitige Reexposition mit Pipamperon eine weitere Besserung verhinderte oder sich – wie der erneute CRP-Anstieg vermuten lässt – eine infektiöse Erkrankung aufpropfte, muss offen bleiben. Tatsache ist, dass Demenz und Multimorbidität dieses hochbetagten Patienten zum Verzicht auf weitere diagnostische und therapeutische Massnahmen führten, so dass er trotz frühzeitiger Erkennung MNS-suggestiver Symptome verstarb. Da viele Demenzpatienten alt und multimorbide sind, tragen sie das Risiko, bei verschlechtertem Allgemeinzustand ursachenunabhängig rein palliativ behandelt zu werden. Zudem kann ein protrahierter MNS-Verlauf das Risiko Immobilitäts-bedingter Komplikationen erhöhen. Bei der neuroleptischen Behandlung Hochbetagter sollten wir dieser besonderen Situation Rechnung tragen.

## Literatur

- 1 Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 4th edition. (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1994. p. 739–42.
- 2 Fujikawa T, Takahashi T, Kinoshita A, Kajiyama H, Kurata A, Yamashita H, et al. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology* 2004;49:201–4.
- 3 Ballard C, Grace J, McKeith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998;351:1032–3.
- 4 Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464–70.
- 5 Bora E, Saffet Gonul A, Akdeniz F, Vahip S. Neuroleptic malignant-like syndrome induced with low-dose quetiapine treated with electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry* 2003;18:323.
- 6 Matsumoto R, Kitabayashi Y, Nakatomi Y, Tsuchida H, Fukui K. Neuroleptic malignant syndrome induced by quetiapine and fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 2005;162:812.
- 7 Stanley AK, Hunter J. Possible neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. *Br J Psychiatry* 2000;176:497.
- 8 Hatch CD, Lund BC, Perry PJ. Failed challenge with quetiapine after neuroleptic malignant syndrome with conventional antipsychotics. *Pharmacotherapy* 2001;21:1003–6.
- 9 Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113–6.
- 10 Reeves RR, Mack JE, Torres RA. Neuroleptic malignant syndrome during a change from haloperidol to risperidone. *Ann Pharmacother* 2001;35:698–701.
- 11 Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf* 1998;19:73–82.