

Parästhesien mit stromschlagähnlicher Symptomatik als Absetzeffekt von Venlafaxin

Detlef Degner, Göttingen, Eckart Rüter, Göttingen/München, und Renate Grohmann, München

Bei einer 24-jährigen Patientin mit einer schweren rezidivierenden Depression traten während eines stationären Aufenthalts Parästhesien in Form von subjektiv als sehr unangenehm erlebten stromschlagähnlichen Missempfindungen in den Körperextremitäten auf. Die Symptome waren wahrscheinlich ein Absetzeffekt von Venlafaxin und dauerten insgesamt sieben Tage. Nach einer Reexposition mit Venlafaxin besserte sich die Symptomatik.

Mit dieser kasuistischen Darstellung soll auf die grundsätzliche Relevanz von Absetzsyndromen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufmerksam gemacht und die klinische Bedeutung ungewöhnlicher Missempfindungen betont werden.

Schlüsselwörter: Venlafaxin, Absetzsyndrome, AMSP, UAW

Psychopharmakotherapie 2009;16:170–3.

Absetzsymptome sind bei Psychopharmaka gut bekannt. Neben den beispielsweise bei Benzodiazepinen relevanten Entzugssymptomen sind auch bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) spezifische Absetzsyndrome beobachtet worden. Bislang wurden solche Effekte bei Venlafaxin kaum beachtet. Der hier vorgestellte Fall wurde im Rahmen des Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)“ erfasst und bewertet. Mit der Kasuistik soll auf die grundsätzliche Problematik und auch auf ungewöhnliche Formen von Absetzphänomenen hingewiesen werden.

Kasuistik

Eine 24-jährige Patientin wurde akut zu einer stationären psychiatrischen Behandlung aufgenommen. Diagnostisch handelte es sich um eine rezidivierende depressive Störung, mit einer gegenwärtig schweren Episode (F33.2 nach ICD-10). Insgesamt waren drei stationäre psychiatrische Aufenthalte in den letzten vier Jahren vorausgegangen. Kli-

nisch standen ausgeprägte Antriebsstörungen, Grübeln, Durchschlafstörungen sowie latente Suizidgedanken im Vordergrund.

Es bestanden keine organischen Vorerkrankungen. Die klinische und neurologische Untersuchung war regelrecht. Die routinemäßig erhobenen Laborparameter sowie ein aktuelles EEG zeigten keine Auffälligkeiten, ein MRT des Kopfes war bei der ersten stationären Aufnahme ohne pathologischen Befund.

In der Vorgeschichte waren unterschiedliche Psychopharmaka eingesetzt worden. Die Medikation bei Aufnahme bestand aus Sertralin (150 mg/Tag), Mirtazapin (45 mg/Tag), Diazepam (10 mg/Tag) sowie Carbamazepin (450 mg/Tag). Sertralin und Mirtazapin waren jeweils etwa sechs Wochen vorher im ambulanten Bereich eindosiert worden, die Therapie mit Diazepam und Carbamazepin bestand seit mindestens einem Jahr.

Bei der aktuellen stationären Behandlung wurde zunächst stufenweise Sertralin innerhalb von zwei Wochen bis auf maximal 200 mg/Tag erhöht, dann wegen Wirkungslosigkeit innerhalb von

fünf Tagen ausgeschlichen und schließlich komplett abgesetzt. Als neue Medikamente wurden zunächst stufenweise Lithiumcarbonat (maximaler Serumspiegel 0,6 mmol/l, therapeutischer Bereich: 0,6–1,0 mmol/l) und schließlich Venlafaxin eindosiert. Die übrige Medikation wurde in diesem Zeitraum nicht verändert. Die Patientin erhielt zunächst einmalig 37,5 mg Venlafaxin, danach sukzessive erst 75, dann 150 mg/Tag und nach weiteren neun Tagen eine Gesamttagesdosis von 225 mg als Retard-Präparat. Die Venlafaxin-Konzentration im Serum betrug 16,7 nmol/l, die von O-Desmethyl-Venlafaxin 1441 nmol/l (therapeutischer Bereich: 180–1440 nmol/l). Nach einer 3-wö-

Dr. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen, E-Mail: ddegner@gwdg.de

Prof. Dr. Eckart Rüter, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen und Psychiatrische Klinik und Poliklinik der LMU, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Dr. Renate Grohmann, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der LMU, Nussbaumstraße 7, 80336 München

chigen pharmakologischen Behandlung in dieser Dosierung lehnte die Patientin eine weitere Erhöhung der Tagesdosis ab, da es zu einer zunehmenden psychomotorischen Unruhe gekommen war. Wegen der progredienten Agitiertheit der Patientin und der Persistenz der klinischen Symptomatik entschlossen wir uns, Venlafaxin abzusetzen. Die Reduktion erfolgte sukzessive für zunächst sieben Tage auf 150 mg/Tag, dann innerhalb von zwei weiteren Tagen auf 75 mg/Tag und schließlich auf eine Tagesdosierung von 37,5 mg. Darunter traten subjektiv massive Parästhesien in Form „elektrischer Stromschläge“ zunächst in den Armen, dann auch in den Beinen auf. Die Patientin gab an, dass diese „Stromschläge“ „bis in die Ohren“ spürbar seien und durch emotionalen und äußeren Stress (z. B. Lärm) noch verstärkt würden. Die Patientin war dadurch in hohem Maße beeinträchtigt. Venlafaxin wurde am folgenden Tag – wie ursprünglich geplant – zunächst komplett abgesetzt. Wegen einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) in Form eines Absetzsyndroms wurde es an den darauf folgenden drei Tagen in einer Dosierung von 37,5 mg/Tag erneut angesetzt. Darunter besserten sich die Missempfindungen kontinuierlich, so dass Venlafaxin schließlich endgültig abgesetzt werden konnte. Der Serumspiegel zeigte zwei Tage nach Absetzen bei einer erneuten Kontrolle keine messbaren Venlafaxin-Konzentrationen mehr, auch der Metabolit war nicht mehr nachweisbar. Die Gesamtdauer bis zum kompletten Sistieren der Symptomatik betrug etwa sieben Tage. Die Patientin hatte insgesamt über fünf Wochen Venlafaxin eingenommen.

Anamnestisch war Sertralin etwa ein Jahr vor dem aktuellen Ereignis in einer auswärtigen Klinik reduziert worden (von 150 auf 50 mg/Tag innerhalb von 4 Tagen). Damals trat die gleiche Form einer wahrscheinlichen Absetz-UAW mit stromschlagähnlichen Symptomen auf, allerdings in einem geringeren Ausmaß. Die Symptomatik hielt damals etwa acht Tage an, wurde aber nicht als Absetzeffekt gedeutet.

Im aktuellen Verlauf unter einer weiterführenden Medikation mit Mirtazapin, Carbamazepin, Lithiumcarbonat, Diazepam und später zusätzlich Sulpirid traten keine ähnlichen Ereignisse mehr auf. Die Patientin konnte etwa vier Wochen nach dem UAW-Ereignis klinisch deutlich gebessert entlassen werden.

Diskussion

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Psychiatrie haben sich durch den Einsatz von SSRI und SNRI in den letzten Jahren deutlich erweitert und verbessert.

Bei neueren Psychopharmaka sollten neben der Beachtung der Verträglichkeit während einer Therapie Aspekte von Absetzphänomenen nicht unterschätzt werden.

SSRI und SNRI haben kein Abhängigkeitspotenzial im konventionellen Sinne. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können sich nach abruptem oder protrahiertem Absetzen des Arzneimittels als spezifische Symptome in unterschiedlicher Form manifestieren („discontinuation syndrome“). Terminologisch sollte man den missverständlichen Ausdruck „Entzugssyndrom“ sehr zurückhaltend benutzen und stattdessen von „Absetzsyndromen“ sprechen. Allerdings wird in der Literatur der Terminus „Entzugssyndrom“ vereinzelt auch bei SSRI angewandt.

Der Zeitpunkt des Auftretens sowie der Schweregrad und das Ausmaß solcher Absetzsyndrome hängen von vielen Faktoren ab:

Absetzeffekte von SSRI können sich sowohl als Symptomverschlechterung einer schon vor der Therapie bestehenden Symptomatik wie auch als verschiedenartige Störungen im Bereich des ZNS (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen), des Gastrointestinaltrakts (Nausea), des Herz-Kreislauf-Systems oder des peripheren Nervensystems (Dysästhesien, Parästhesien) manifestieren [7].

Black et al. [2] reanalysierten 46 Fallberichte nach Absetzen unterschiedlicher SSRI. Am häufigsten wurde über Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen berichtet.

Bogetto et al. [3] untersuchten 97 ambulante Patienten, bei denen Paroxetin oder Fluoxetin abgesetzt worden war. Davon zeigten 26 Patienten in unterschiedlichem Ausmaß Absetzsyndrome.

Zajecka et al. [18] ermittelten für Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eine Latenz zwischen der Beendigung der Medikation und dem Auftreten solcher Absetzsyndrome von einem bis fünf Tagen. Die Autoren gaben weiter an, dass schon nach einer vierwöchigen Therapiedauer mit Absetzeffekten gerechnet werden muss.

Neben einer längeren Einnahmedauer scheint ein zu rasches Absetzen das UAW-Risiko deutlich zu erhöhen: Van Geffen und Mitarbeiter [17] ermittelten in einer Studie mit 66 Patienten, die mit SSRI behandelt worden waren, ein etwa doppelt so hohes Risiko für Absetzsyndrome nach abruptem Absetzen gegenüber einer stufenweisen Dosisreduzierung.

Himej und Okamura [8] ermittelten die Häufigkeit von Paroxetin-Absetzsyndromen und relevante Faktoren für deren Auftreten. Von 385 Patienten entwickelten 41 deutliche Absetzeffekte, wobei ein zu rasches Absetzen von Paroxetin den entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer solchen UAW hatte.

Weitere relevante Risikofaktoren scheinen kurze Halbwertszeiten und inaktive Metaboliten der eingesetzten Arzneistoffe zu sein. Die Arbeitsgruppe von Judge [9] fand in einer Doppelblindstudie mit 150 Patienten beim Vergleich von Fluoxetin und Paroxetin nach einer kurzen Behandlungsunterbrechung von drei bis fünf Tagen eine signifikant höhere Rate von Absetzeffekten unter Paroxetin und führte dies auf die längere Halbwertszeit von Fluoxetin zurück.

Vergleichbare Ergebnisse fanden Rosenbaum und Mitautoren [15] in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 242 Patienten. Nach mehrmonatiger Antidepressiva-Therapie wurde das Antidepressivum abgesetzt und zeitlich befristet auf Placebo umgestellt. Auch hier zeigten die Patienten, die zuvor Fluoxetin erhalten hatten, deutlich weniger Absetzsyndrome als die Patienten, die mit

Sertralin oder Paroxetin vorbehandelt worden waren.

Coupland und Mitarbeiter [4] untersuchten in einer retrospektiven Analyse SSRI-Absetzphänomene bei insgesamt 352 Patienten. Sie fanden eine mittlere UAW-Dauer von 11,8 Tagen, aber keine Assoziation zum Alter der Patienten sowie zu den jeweiligen Diagnosen.

Ähnliche Absetzsymptome sind unter dual wirksamen Medikamenten mit serotonergem und noradrenergem Wirkansatz (Venlafaxin, Duloxetin) beschrieben worden. Die häufigsten Venlafaxin-Absetzsymptome entsprechen denen unter SSRI [1, 12]. Perahia et al. [11] untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse von insgesamt neun Studien in einer Subanalyse sechs Studien, in denen Duloxetin abrupt abgesetzt wurde. Nach dem Absetzen hatten 44,3% der Patienten UAW. Die häufigsten Absetzsymptome waren Schwindel (12,4%), Übelkeit (5,9%) und Kopfschmerzen (5,3%). Parästhesien wurden von 2,9% der betroffenen Patienten angegeben. 65% aller UAW waren innerhalb von sieben Tagen abgeklungen, die Häufigkeit der Absetzsyndrome korrelierte mit den jeweiligen Duloxetin-Dosierungen. Parästhesien und Dysästhesien als Absetzeffekte unter SSRI [3, 6] und SNRI [11, 12] scheinen eher selten zu sein. Genaue Angaben über Prävalenz und Inzidenz dazu fehlen allerdings bislang. In der oben angeführten Studie von Black et al. [2] wurden Parästhesien und elektrochockartige Symptome als sehr seltene SSRI-Absetzsyndrome ermittelt. Möglicherweise werden solche Symptome aber generell in einem zu geringen Ausmaß als UAW eingeschätzt und entsprechend selten gemeldet.

Stromschlagähnliche Symptome nach Absetzen von SSRI sind bislang als Einzelfallberichte beschrieben worden, beispielsweise von Feth und Mitarbeitern [6] oder Prakash und Dhar [13] unter Escitalopram. In der Literatur [4, 5] wurden solche Symptome als stromstoß- oder blitzartige Missempfindungen beschrieben, die oft am Kopf oder Nacken beginnen, anschließend in die Extremitäten ausstrahlen beziehungsweise den ganzen Körper betreffen („brain zaps“)

und von den Patienten als sehr quälend erlebt werden [13].

Zu stromschlagähnlichen Symptomen als Venlafaxin-Absetzeffekt gibt es vereinzelte Kasuistiken. Die Arbeitsgruppe von Reeves [14] berichtete über zwei Patienten mit solchen schwerwiegenden Symptomen, die jeweils nach einer Dosisreduktion begannen und bis zu fünf Tage nach Absetzen der Medikation anhielten. Körperliche Bewegung konnte die Symptomatik triggern.

In dem hier beschriebenen Fall liegt ein zeitlicher Zusammenhang mit dem Absetzen von Venlafaxin vor. Die Dosierung war innerhalb von zehn Tagen von 225 mg/Tag (in retardierter Form) auf 37,5 mg/Tag reduziert worden. Eine kurzzeitige erneute Medikation kleiner Dosen von Venlafaxin besserte die Symptomatik deutlich. Ein Jahr zuvor war es nach einer relativ raschen Dosisreduktion von Sertralin schon einmal zu einer fast identischen, aber milder verlaufenden klinischen Symptomatik gekommen, so dass es sich um einen Reexpositionseffekt unter serotonergen Substanzen handeln könnte. Allerdings kam es unter dem aktuellen Absetzen von Sertralin beim jetzigen Aufenthalt zu keinen solchen Absetzphänomenen. Der Venlafaxin-Spiegel mit der hohen Konzentration des Metaboliten ließ bei der Patientin zunächst auf eine abnorm schnelle Metabolisierung („rapid metabolism“) schließen. Eine eingehende Untersuchung auf entsprechende Polymorphismen mittels Genotypisierung zeigte allerdings keine auffälligen Befunde. Ein Kombinationseffekt (eventuell „bahnender“ Effekt?) für die beschriebene UAW unter Venlafaxin mit Sertralin erscheint unwahrscheinlich, da Sertralin zum Zeitpunkt des UAW-Ereignisses bereits seit fünf Wochen abgesetzt war.

Die Ursachen für Absetzphänomene unter den genannten Substanzen sind letztlich unklar. Zajecka et al. [18] vermuten generell zentralnervöse Adaptierungsstörungen mit einer Desensibilisierung postsynaptischer serotonerger und noradrenerger Rezeptoren und möglicherweise anschließenden hyponoradrenergen beziehungsweise hyponoradrenergen

Symptomen. Bei stromschlagähnlichen Missempfindungen scheint Serotonin eine hohe Relevanz in der Koordination sensorischer und autonomer Funktionen mit der motorischen Aktivität zu besitzen und eine Reduktion oder das Absetzen serotonerger Substanzen offenbar eine deutliche Veränderung neuronaler Aktivitäten im ZNS hervorzurufen [16].

Die vorliegende Arbeit soll grundsätzlich auf die klinische Relevanz von Absetzsymptomen bei SSRI und SNRI hinweisen, die insgesamt relativ häufig eintreten und bei einer ungewöhnlichen Manifestation wie der hier dargestellten stromschlagähnlichen UAW möglicherweise als „psychogen“ fehlinterpretiert [6] werden könnten. Die Notwendigkeit einer möglichst langsamen Reduktion bei einem geplanten Absetzen von SSRI oder SNRI sollte beachtet werden [17]. Allerdings fehlen hierzu bislang konkrete Richtlinien. Die Autorengruppen Nuss und Incaid [10] und Perahia et al. [11] empfehlen einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen.

Electric shock-like sensations (paresthesia) on venlafaxin discontinuation

A hospitalized 24-year-old female patient with severe recurrent depression experienced very unpleasant electric shock-like paresthesias in the extremities. The symptoms lasted seven days and probably can be considered as a venlafaxin discontinuation syndrome. The symptoms relieved on reexposition with venlafaxin. This case report shall call attention to the basic relevance of discontinuation syndromes as adverse drug reactions. In addition, the clinical relevance of unusual paresthesias shall be emphasized.

Keywords: Venlafaxine withdrawal, discontinuation syndrome, shock-like sensations, AMSP, ADR

Literatur

1. Agelink MW, Zitzelsberger A, Klieser E. Withdrawal syndrome after discontinuation of venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154:1473–4.
2. Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:255–61.
3. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs* 2002;16:273–83.
4. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:356–62.

5. de Graaf L, van Puijenbroek EP. Serotonin reuptake inhibitors and shocklike paresthesia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:969–71.
6. Feth N, Cattapan-Ludewig K, Jaquenoud Sirot E. Electric sensations: neglected symptom of escitalopram discontinuation. *Am J Psychiatry* 2006;163:160.
7. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998;12:305–13.
8. Himeji A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006;20:665–72.
9. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:217–25.
10. Nuss S, Incaid CR. Serotonin discontinuation syndrome: does it really exist? *W V Med J* 2000;96:405–7.
11. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *Affect Disord* 2005;89:207–12.
12. Pinzani V, Giniès E, Robert L, et al. Venlafaxine withdrawal syndrome: report of six cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2000;21:282–4.
13. Prakash O, Dhar V. Emergence of electric shock-like sensations on escitalopram discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:359–60.
14. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy* 2003;23:678–81.
15. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77–87.
16. Salokangas RKR, Huttunen J, Hietala J. Discontinuation of citalopram medication and striatal dopamine activity. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10:300–2.
17. van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:303–7.
18. Zajecka J, Tracy KA, Mitchel S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997;58:291–7.