

Hypothermie unter der Gabe von Aripiprazol

Hypothermia during Treatment with Aripiprazole

Autoren

Ralf Kozian, Gregor Schmid, Sergiu Demian

Institut

Vinzenz von Paul Hospital, Rottweil

Schlüsselwörter

Aripiprazol, Hypothermie

Keywords

aripiprazole, hypothermia

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0671-6803>

Online-Publikation: 27.8.2018 | *Psychiat Prax* 2019; 46: 49–51

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0303-4259

Korrespondenzadresse

Dr. Ralf Kozian, Vinzenz von Paul Hospital, Schwenninger
Straße 55, 78628 Rottweil
R.Kozian@vvph.de

ZUSAMMENFASSUNG

Störungen der Thermoregulation sind unter der Gabe von Neuroleptika bekannt und treten als Hyperthermie z. B. im Rahmen eines malignen neuroleptischen Syndroms auf. Weniger bekannt ist, dass Neuroleptika auch eine Hypothermie verursachen können. Hypothermie im Rahmen einer Neuroleptikagabe trat anfangs unter Gabe typischer Neuroleptika, derweil auch zunehmend unter Gabe von atypischen Neuroleptika auf. Die Hypothermie wird dabei kausal in einem Zusammenhang mit einer Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren gestellt. Wir berichten im Folgenden über das Auftreten einer Hypothermie bei Gabe von Aripiprazol bei einem Mann im Alter von 92 Jahren mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ.

ABSTRACT

Disturbances of thermoregulation are a well-known side effect of neuroleptic treatment, especially hyperthermia. Hypothermia can occur also during treatment with neuroleptics. Now hypothermia is more and more due to atypical neuroleptics in relation to 5-HT_{2A} antagonism. We report the case of a patient (92 years) suffering from dementia with a hypothermia during treatment with aripiprazole.

Einführung

Hypothermie ist definiert als ein Absinken der meist rektal gemessenen Körperkerntemperatur unter 35°C, sie wird eingeteilt in eine geringgradige Hypothermie (33–35°C Körperkerntemperatur), eine moderate Hypothermie (28–33°C Körperkerntemperatur) und eine schwere Hypothermie (<28°C Körperkerntemperatur) [1]. Ein Absinken der Körperkerntemperatur geht mit zusätzlichen vegetativen Symptomen einher, wie einer Bradykardie, bis zum möglichen Herzstillstand und Blutdruckabfall, einer Hyperventilation, einer Areflexie, Oligurie, bis hin zum Koma oder Tod [1, 2]. Somit stellt sie eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung speziell im höheren Lebensalter dar und ist als gefährliche Komplikation einer neuroleptischen Therapie anzusehen. Wir berichten im Folgenden den Fall eines 92-jährigen Mannes, der im Rahmen einer Demenz vom Alzheimer-Typ eine psychotische Symptomatik aufwies, weswegen mit Aripiprazol behandelt wurde. Unter dieser Gabe entwickelte sich eine leichtgradige Hypothermie mit 33,2°C als Minimal-

wert und es kam zum Abfall der Herzfrequenz auf 38 Schläge pro Minute bei einem Ausgangswert von 50–60 pro Minute.

Kasuistik

Ein 92-jähriger Patient, bei dem eine Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ bekannt war, wurde wegen einer zunehmenden psychotischen Symptomatik und einer Störung des Schlafwach-Rhythmus zur stationären Aufnahme gebracht. Er sei im Vorfeld der stationären Aufnahme zu Hause nachts aufgestanden, habe laut um Hilfe gerufen, auch seien akustische Halluzinationen aufgetreten. Unmittelbar nach der aktuellen stationären Aufnahme wurde ein cCT durchgeführt. Dieses ergab eine mäßige zerebrale sowie eine subkortikale und kortikale Atrophie. Hinweise auf mikroangiopathische Läsionen lagen nicht vor. Das EKG, welches am 3. Tag nach der Aufnahme des Patienten angefertigt worden war, ergab eine Herzfrequenz von 59 Schlägen pro Minute, bei einem Sinusrhythmus und einem AV-Block I. Grades. Bei dem Patienten wurden komorbid folgende Diagnosen gestellt: Z. n. Herzinfarkt mit nachfolgender aorto-

koronarer Bypass-OP, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus mit Polyneuropathie und Retinopathia diabetica-Niereninsuffizienz am ehesten durch den Diabetes bedingt, Prostatahyperplasie.

Zum Aufnahmezeitpunkt erhielt der Patient 100 mg Aspirin/Tag, 47,5 mg Metoprolol/Tag und 80 mg Valsartan/Tag wurde hier zusätzlich behandelt mit 0,4 mg Tamsulosin/Tag, Torasemid 20 mg/Tag, einen Beutel Movicol sowie aufgrund der psychotischen Symptomatik mit 3 mg Aripiprazol/Tag. Am 25. Tag nach Beginn der Therapie mit Aripiprazol betrug die rektal gemessene Körpertemperatur des Patienten 33,2 °C. Zudem lag eine Herzfrequenz von 38 Schlägen pro Minute vor, der Blutdruck war zu diesem Zeitpunkt normotensiv. An diesem Tag bot der Patient einen Kaliumwert von 5,55 (Normbereich 3,7–4,9), einen Harnstoffwert von 159,5 (Normbereich 10–50), einen Kreatininwert von 2,82 (Normbereich 0,5–1,1) bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 19, einem Harnsäurewert von 9,14 (Normbereich 2–7), einem Gesamteiweißwert von 6,11 (Normbereich 6,6–8,7), das C-reaktive Protein (CRP) lag bei 19,7 (Normbereich 0,1–5,0), die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) lag bei 62 (Normbereich 1–20) sowie eine leichte Anämie. Die Werte für Kreatinkinase (CK), alkalische Phosphatase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Bilirubin, Natrium, Kalzium, Glukose, Triglyzeride und Leukozyten lagen wie das Differenzialblutbild im Normbereich. Aufgrund des Abfalls der Körperkerntemperatur und der damit einhergehenden Bradykardie wurde der Patient internistisch vorgestellt, jedoch am gleichen Tag zurückverlegt, da am Folgetag die Körperkerntemperatur bei rektaler Messung 33,5 °C betrug und die Herzfrequenz weiterhin unter 40 Schlägen pro Minute lag. Es erfolgte eine erneute internistische Vorstellung bzw. diesmal eine Verlegung des Patienten. Er blieb 3 Tage in einer externen internistischen Klinik. Eine internistische Ursache für die Hypothermie wurde nicht gefunden. Nach Rückübernahme normalisierten sich die Körperkerntemperatur sowie die Herzfrequenz. Die Werte lagen zwischen 50 und 60 Schlägen pro Minute. Nach Rückverlegung lag die Körperkerntemperatur bei über 35 °C. Aripiprazol war bereits am 25. Tag nach Beginn der Therapie als einziges Medikament abgesetzt worden, also am Beginn der gemessenen Hypothermie, da die Hypothermie am ehesten auf die Aripiprazolgabe zurückgeführt wurde.

Diskussion

Störungen der Thermoregulation sind bei Gabe von Neuroleptika bekannt, insbesondere als Hyperthermie im Rahmen eines malignen Neuroleptikasyndroms. Doch kann auch eine Hypothermie unter Gabe von Neuroleptika auftreten. Prädisponierende Faktoren einer Hypothermie unter Anwendung von Neuroleptika sind primär eine Hypothermie verursachende Faktoren wie ein Aufenthalt in einer kühlen Umgebung, sportassoziierte Hypothermie, inadäquate oder nasse Kleidung, fortgeschrittenes Alter sowie Kindesalter, zudem Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Anfälle, Schädel-Hirn-Traumata, Hirntumoren, zerebrovaskuläre Erkrankungen, hypothalami-

sche Störung, Parkinson-Erkrankung sowie eine Wirbelsäulenerkrankung. Des Weiteren zählen metabolische Erkrankungen wie Hypoglykämie, Hypothyreose, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz, Infektionserkrankungen wie Sepsis, Medikation bzw. Intoxikation mit Alkohol-Phenothiazinen, Benzodiazepinen, Cannabis, Narkotika, trizyklischen Antidepressiva, Dilatoren wie Prazosin und Terazosin, Anästhetika und andere Faktoren wie Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Herzinsuffizienz, Mangelernährung und Schock dazu [1]. Typischerweise tritt dieselbe Nebenwirkung einer Hypothermie innerhalb von 7 Tagen nach Ansetzen bzw. Dosissteigerung eines Neuroleptikums auf. Die meisten in einer Übersicht von Sonnenberg et al. dargestellten Fälle hatten zudem, neben der Gabe von Neuroleptika, zusätzliche o.g. Risikofaktoren [1]. Ausnahmen des Zeitverlaufs sind jedoch auch beschrieben worden, so in einer Falldarstellung einer 65-jährigen Patientin mit Grand-Mal-Epilepsie, Demenz und Schizophrenie, diese sei 10 Wochen vor der stationären Aufnahme umgestellt worden von 6 mg Risperidon/Tag oral auf 37,5 mg Risperidon, Depotinjektion alle 2 Wochen. Im anderen Fall der Umstellung trat eine Hypothermie 3 Jahre nach Ansetzen von Risperidon auf [3]. Weiterhin befindet sich eine Mitteilung über eine Hypothermie unter Risperidon- und Pipamperongabe 18 Tage nach Beginn der Therapie mit Lorazepam mit Pipamperon und Risperidon mit einem Absinken der Körperkerntemperatur auf 31,9 °C. Bei dem hier dargestellten Fall finden sich als Risikofaktoren das fortgeschrittene Alter von 92 Jahren, eine Demenzerkrankung mit psychotischen Symptomen als zentralnervöse Erkrankung sowie eine Niereninsuffizienz, die am ehesten auf der Grundlage des Diabetes mellitus entstanden war. Die Hypothermie des Patienten hielt insgesamt 3 Tage an und bildete sich nach Absetzen des Aripiprazols vollständig zurück. Damit ging auch eine Normalisierung der Herzfrequenz und des Blutdrucks einher. Der Patient war seit Jahren eingestellt auf Aspirin, Valsartan und Metoprolol, ohne dass zuvor eine Hypothermie aufgetreten wäre. Neu angesetzt wurden – neben Aripiprazol – Tamsulosin, Torasemid und Movicol von denen laut Pubmed keine Hypothermie als Nebenwirkung berichtet worden ist. Auch wurden alle diese Medikamente nach Abklingen der Hypothermie belassen, ohne dass eine erneute Hypothermie aufgetreten wäre. Eine Bestimmung der Aripiprazolkonzentration im Serum erfolgte nicht.

Für die Störung der Thermoregulation durch Neuroleptika werden Interaktionen der Neuroleptika an verschiedenen Rezeptorsystemen verantwortlich gemacht, die sich peripher bzw. zentral finden. Durch einen α_1 -Rezeptoren-Antagonismus, wie er bei Risperidon, Clozapin, Chlorpromazin und Thioridazin beschrieben ist, wird eine periphere Vasodilatation für eine mögliche Hypothermie mitverantwortlich gemacht [1]. Auf zentraler Ebene wird eine Interaktion der Neuroleptika mit den Dopamin- bzw. Serotoninrezeptoren in Verbindung mit einer Hypothermie gebracht. Eine Stimulation von 5-HT₁-Rezeptoren kann zu einer Minderung der Körpertemperatur führen, eine Stimulation von 5-HT₂-Rezeptoren zu einem Anstieg. Viele Neuroleptika, speziell auch Risperidon, haben einen ausgeprägten 5-HT_{2A}-Rezeptoren-Antagonismus, weswegen dadurch bedingt eine Hypothermie auftreten kann [1, 2, 4–10] (► Tab. 1).

► **Tab. 1** Affinität verschiedener Neuroleptika am 5-HT_{2A}-Rezeptor und D₂-Rezeptor [11].

	5-HT _{2A}	D ₂
Amisulprid	0	+++
Aripiprazol	++	(++) partieller Agonismus
Chlorpromazin	+++	++
Clozapin	+++	+
Haloperidol	0	+++
Melperon	+++	+
Olanzapin	+++	+++
Quetiapin	++	++
Risperidon	+++	++
Ziprasidon	+++	++
0 geringste Affinität, +++ höchste Affinität		

Aus Tierversuchen an Mäusen ist bekannt, dass Stimulation mit 5-Methoxy-N, N-dimethyltryptamine eine Hyperthermie auslösen kann, die durch 5-HT_{2A}-Antagonisten wie Ketanserin aufgehoben wird [12]. Ebenso führte die Gabe von Ketanserin zu einer Temperatursenkung in Mäusen, bei denen durch die Gabe von Lipopolysacchariden eine systemische Entzündung mit Anstieg der Körpertemperatur ausgelöst worden war [13]. Insgesamt liegen somit tierexperimentelle Ergebnisse vor, die die Bedeutung von Serotoninrezeptoren, hier speziell des 5-HT_{2A}-Rezeptors, für die Thermoregulation belegen.

Insbesondere die wiederholt beschriebene Hypothermie unter Gabe von Risperidon wird unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, da Risperidon eine höhere 5-HT_{2A}-Rezeptoren-Affinität bzw. -Blockade aufweist als eine D₂-Rezeptoren-Blockade. Verschiedentlich wurde eine Umstellung von Risperidon bzw. eine Kombination aus Benperidol, Promethazin/Melperon, Pipamperon und Amisulprid sowie Promethazin und Zuclopenthixol, Aripiprazol bzw. ebenso von Risperidon auf Aripiprazol empfohlen und durchgeführt, ohne dass unter Aripiprazolgabe erneut eine Hypothermie aufgetreten wäre [2, 5, 10]. Eine Recherche im PubMed ergab (Stichworte: Hypothermia, Aripiprazol), dass es bisher keinen Fall der Mitteilung des Auftretens einer Hypothermie unter der Gabe von Aripiprazol gegeben hat. Vielmehr wurde bisher Aripiprazol, welches auch einen deutlichen 5-HT_{2A}-Rezeptoren-Antagonismus aufweist, sogar als Alternativneuroleptikum nach Auftreten einer Hyperthermie empfohlen. Angesichts des hier mitgeteilten Falles einer Hypothermie unter Aripiprazol sollte grundsätzlich schon aufgrund der langen Halbwertszeit des Aripiprazols von 60–80 Stunden, welche bei fortgeschrittenem Lebensalter eher noch weiter verlängert sein dürfte, der Einsatz von Aripiprazol kritisch gesehen werden. Leider erfolgte keine Blutspiegelbestimmung des Aripiprazols, sodass nicht eingeschätzt werden kann, ob die Hypothermie in diesem Fall an einen erhöhten Blutspiegel geknüpft war. Speziell bei gerontopsychiatrischen Patienten aufgrund der regelhaft vorliegenden komorbiden vaskulären

Erkrankungen können zum Teil schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen auftreten, im hier mitgeteilten Fall eine Bradykardie mit unter 40 Schlägen pro Minute. Insbesondere ist im gerontopsychiatrischen Bereich der Einsatz von Aripiprazol nach bereits aufgetretener Hypothermie durch ein anderes Neuroleptikum kritisch zu prüfen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Eine Hypothermie bei Therapie mit Neuroleptika kann auftreten, im speziellen Fall bei Gabe von Aripiprazol, und kann mit kardiovaskulären Komplikationen einhergehen. Eine Überwachung der Körpertemperatur bei Gabe von Neuroleptika ist empfehlenswert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Zonnenberg C, Bueno-de-Mesquita JM, Ramla D et al. Hypothermia due to antipsychotic medication: a systematic review. *Front Psychiatry* 2017; 8: 165
- [2] Nagamine T. Complete recovery from cardiac arrest caused by risperidone-induced hypothermia. *Innov Clin Neurosci* 2016; 13: 28–31
- [3] Perera MAL, Yogaratnam J. De novo delayed onset hypothermia secondary to therapeutic doses of risperidone in bipolar affective disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 70–74
- [4] Phan TG, Yu RY, Hersch MI. Hypothermia induced by risperidone and olanzapine in a patient with Prader-Willi syndrome. *Med J Aust* 1998; 169: 230–231
- [5] Grau K, Plener PL, Gahr M et al. Mild hypothermia in a child with low-dose risperidone. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2017; 45: 335–337
- [6] Razaq M, Samma M. A case of risperidone-induced hypothermia. *A J Ther* 2004; 11: 229–230
- [7] Al Chekatie MO, Ketz JM, Whinney CM. Hypothermia in a patient receiving risperidone and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 332–333
- [8] Ajayi O, Holroyd S. Severe recurrent hypothermia in an elderly patient with refractory mania associated with atypical antipsychotic, valproic acid and oxcarbazepine therapy. *BMJ* 2017; 12: 1–4
- [9] Kamp D, Paschali M, Lange-Asschenfeldt C. Reversible hypothermia in a drug-naive inpatient with Alzheimer's disease receiving pipamperone. *Pharmacopsychiatry* 2016; 49: 213–214
- [10] Löffler S, Danos P, Schillen TB et al. Rezidivierende Temperaturregulationsstörung unter Therapie mit Neuroleptika. *Psychiatr Prax* 2008; 35: 91–93
- [11] Benkert O, Hippus H, Hrsg. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 11. Aufl. Heidelberg: Springer; 2016
- [12] Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Potentiation of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced hyperthermia by harmaline and the involvement of activation of 5-HT_{1A}- and 5-HT_{2A} receptors. *Neuropharmacology* 2015; 89: 342–351
- [13] Voronova IP, Khranova GM, Kulikova EA et al. 5-HT_{2A}-receptors control body temperature in mice during LPS-induced inflammation via regulation of NO production. *Pharmacol Res* 2016; 103: 123–131