

Psychose unter Voriconazol

Allein aufgrund möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen sollten sich Nervenärzte und Psychiater regelmäßig mit neu auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln auseinandersetzen. Das gilt auch für das neue Azol-Antimykotikum Voriconazol. Ein Anfang des Jahres aufgetretener Fall macht es wahrscheinlich, dass es – zumindest in Kombination mit anderen Präparaten – Psychosen auslösen kann.

— Anamnese

Am 27. Januar 2004 wurde ein 1954 geborener Patient aus einer Inneren Abteilung in die Psychiatrie übernommen. Verlegungsgrund war eine seit diesem Tag akut bestehende Verwirrtheit und Unruhe. Der Patient hatte sich zur Behandlung einer respiratorischen Infektion mit Dyspnoe in der Medizinischen Klinik befunden.

— Befund

Internistische Diagnosen:

- chronische Bronchitis mit Pseudomonasnachweis im Sputum;
- akute myeloische Leukämie (PD 04/01) mit Z. n. Knochenmarkstransplantation und chronischer Graft-versus-host-disease der Leber und der Haut;
- insulinpflichtiger Steroiddiabetes;
- Keratitis sicca.

Psychiatrische Symptomatik zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme:

Psychose mit Vergiftungs- und Versehrtheitswahn, psychomotorische Unruhe, Eigenwilligkeit, Misstrauen, Gedankeneinengung auf Krankheit und Therapie, fehlende Kooperativität.

Medikation bei Aufnahme:

- **Immunsuppressiva:** Prednisolon (Decortin H[®]) 30 mg, Mycophenolatmofetil (Cellcept[®]) 1,5 g, Ciclosporin (Sandimmun[®]) 50 mg;
- **Mykostatika:** Voriconazol (V-Fend 200[®]) 400 mg;

- **Virustatika:** Aciclovir 800 mg;
 - **Antibakteriell wirksame Substanzen:** Clarithromycin (Klacid[®]) 500 mg, Cefazidim (Fortum[®]) 4 g, Ciprofloxacin (Ciprobay[®]) 500 mg, Cotrimoxazol (Cotrim forte[®]) 0,5 x/d;
 - **Expektorantien:** Acetylcystein (Myxofat[®]) 600 mg;
 - **Elektrolyte und Vitamine:** Kaliumiodid (Jodetten[®]) 200 g, Kalzium und Vitamin D3 (Sandocal[®]D) 1 x/d;
 - **verdauungsfördernde Wirkstoffe:** Ursodeoxycholsäure (Ursofalk[®]) 3 x/d.
- Psychiatrische Diagnose:** organische wahnhafte (schizophreniforme) Störung F06.2

— Verlauf

Unter Rücksprache mit den behandelnden Internisten wurde Voriconazol abgesetzt. Daraufhin bildete sich die psychotische Symptomatik rasch zurück, sodass der Patient am Folgetag in die Innere Medizin zurückverlegt werden konnte.

— Beurteilung

Wegen des zeitlichen Zusammenhanges und der raschen Rückbildung nach Absetzen des Azol-Antimykotikums Voriconazol erscheint es am wahrscheinlichsten, dass die Psychose tatsächlich durch dieses Medikament akut ausgelöst wurde. Allerdings darf dabei nicht übersehen werden, dass sich in der Medikamentenliste mit dem Glukokortikoid

Prednisolon, dem Gyrasehemmer Ciprofloxacin, dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin und dem Virustatikum Aciclovir vier weitere Medikamente finden, unter deren Applikation das Auftreten von Psychosen beschrieben wurde. Möglich ist natürlich auch, dass letztlich die Kombination dieser Medikamente für die Psychose verantwortlich ist, das Voriconazol also nur „das Fass zum Überlaufen“ brachte. Für eine solche Vorstellung gibt es jedoch keinerlei evidenzbasierte Daten.

Voriconazol ist ein noch relativ neuer Wirkstoff aus der Reihe der Azol-Antimykotika. Seine Besonderheit liegt darin, dass nahezu alle klinisch relevanten Pilze auf Voriconazol ansprechen, also auch Aspergillen, die auf die älteren Azol-Antimykotika praktisch nicht reagierten, und Pilze, die gegen Azol-Antimykotika und Amphotericin B resistent sind. Voriconazol eignet sich wegen seiner Liquorgängigkeit insbesondere auch zur Behandlung von Pilzinfektionen im zentralen Nervensystem. Verwirrtheit, Unruhe, Halluzinationen, Ängstlichkeit sind in der Fachinformation zu V-Fend[®] (s. auch S. 70) bereits gelistet.

Dr. med. Christine Goepfert
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
Klinische Pharmakologie,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität,
Bezirksklinikum Regensburg,
E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Fortsetzung Seite 70 —

Voriconazol (V-Fend®)*

Indikation: Zugelassen zur Behandlung der invasiven Aspergillose sowie zur Therapie von Fluconazol-resistenten schweren invasiven Candidainfektionen, einschließlich *Candida krusei*. Behandlung schwerer Pilzinfektionen durch *Scedosporium*- und *Fusarium*spezies. Anwendung in erster Linie bei immunschwachen Patienten mit progressiven und möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen.

Besonderheit von Voriconazol: Wirksam sowohl bei Fluconazol-resistenter Candidiasis und Aspergillose als auch bei Infektionen mit *Scedosporium* oder *Fusarium* sowie Itraconazol- und Amphotericin-B-resistenten Aspergillen. Behandlung der invasiven Aspergillose des zentralen Nervensystems erstmals möglich, da Voriconazol liquorgängig ist.

Pharmakokinetik: Voriconazol wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert, wobei nach 1–2 Stunden die maximale Plasmakonzentration sowie innerhalb der ersten 24 Stunden bei Einnahme der empfohlenen Anfangsdosierungen ein Steady-state-Spiegel erreicht wird. Voriconazol unterliegt einer Sättigungskinetik. Es liegt eine ausgeprägte Gewebeverteilung vor. Voriconazol wird durch die hepatischen Cytochrom-P-450-Isoenzyme CYP2C9, CYP3A4 und in erster Linie CYP2C19 metabolisiert. (Zur Erinnerung: Die meisten Neuroleptika werden über CYP1A2, 2D6 und 3A4,5,6 metabolisiert, Benzodiazepine über CYP3A4.) Die Metaboliten (Hauptmetabolit ist das N-Oxid) wirken nicht antimykotisch. Voriconazol wird hauptsächlich über die Leber eliminiert.

Wirkungen/Wirkmechanismus:

- *Fungistatisch:* Voriconazol hemmt die Biosynthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen, indem es die fungale Cytochrom-P450-abhängige 14-Steroldemethylierung hemmt. Falsche Sterole lagern sich in die Zellmembran ein und stören deren normale Funktion stark.
- *Funigizid:* Voriconazol lagert sich in die Zytoplasmamembran ein und verändert deren Struktur, sodass Zellbestandteile austreten können. Es ist auch wirksam gegen neu auftretende Pilzpathogene und im Liquor.

Kontraindikationen:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Voriconazol und Bestandteile des V-Fend®,
- gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten, wie z. B. Chinidin (Gefahr der QTc-Zeit-Verlängerung und Torsades de Pointes) oder Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Ergotamin, Sirolimus,
- Kinder unter zwei Jahren,
- Schwangerschaft.

Allgemeine Nebenwirkungen: Unerwünschte Wirkungen sollen im Vergleich zu den anderen Antimykotika deutlich weniger auftreten, dennoch sind prinzipiell zahlreiche Nebenwirkungen möglich. Genannt sind hier nur die häufigsten: Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Atemnotsyndrom, Lungenödem, Sinusitis, Leukopenie, Panzytopenie, Hypotonie, Hypertonus, Phlebitis, klinisch signifikante Transaminasenerhöhungen, periphere Odeme, Hypokaliämien, Hypoglykämien, Sehstörungen, akutes Nierenversagen, Hämaturie.

Nebenwirkungen im Hinblick auf das zentrale Nervensystem: Benommenheit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Ängstlichkeit, Tremor, Unruhe, Parästhesien, Ataxie, Hirnödem, Doppeltsehen, Hypoästhesie, Nystagmus, Schwindel, Guillain-Barre-Syndrom, okulogyre Krisen, extrapyramidal-motorisches Syndrom. Im Hinblick auf die zentralnervösen Nebenwirkungen zeigt sich im Vergleich zu Amphotericin B ein zirka zehnfach erhöhtes Risiko. Zentralnervöse Nebenwirkungen machen etwa 5% aller Nebenwirkungen aus.

Laut einer Pilotstudie der Firma Pfizer, in der Voriconazol mit Amphotericin-B, dem derzeitigen Standardmedikament zur Behandlung einer Aspergillose, verglichen wurde, treten Halluzinationen unter Voriconazol bei 5,1% der Patienten auf (versus 0,5% unter Amphotericin B), Schwindel bei 2,6% (versus 0% unter Amphotericin B).

In aktuellen Studien wird in erster Linie über Sehstörungen sowie in geringerem Maße Transaminasenerhöhungen unter Voriconazol berichtet, jedoch nicht über zentralnervöse Nebenwirkungen.

* erhältlich als Tablette und Pulver zur i. v.-Applikation