

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## Olanzapin: hyperosmolares Coma diabeticum, Rhabdomyolyse, Niereninsuffizienz

Anlässlich einer Meldung über eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) hat sich der Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit dem diabetogenen Risiko sowie dem Auftreten von Rhabdomyolysen unter Olanzapin befasst. Im vorliegenden Fall handelte es sich nach dem der AkdÄ zum Zeitpunkt der UAW-Meldung vorliegenden Datenmaterial um einen 48-jährigen Mann, der in soporöser Bewusstseinslage mit psychomotorischer Unruhe, hochgradiger Volumenmangel-sikkose, fieberhaften Temperaturen bis 40 °C, Tachypnoe, Tachykardie und Hypertonie stationär aufgenommen wurde. Die Serumelektrolytwerte wiesen auf eine schwere Dehydratation bei einer Blutglukose von initial 1.972 mg/dl hin. Es bestand eine anurische Niereninsuffizienz, eine Rhabdomyolyse und Myoglobulinurie mit maximalen CPK-Werten von 13.000 U/l. Weitere Laboruntersuchungen zeigten reichlich Glukose und freies Hb im Urin, jedoch nie Ketonkörper, eine ausgeprägte Hyperosmolarität und eine metabolische Azidose. – Der Patient wurde seit Jahrzehnten mit Lithium (36 mmol/d) und seit etwa zwei Jahren mit Olanzapin (10 mg/d) behandelt. 1998 wurde erstmals unter Olanzapin-Therapie eine erhöhte Blutglukose (130 mg/dl) bestimmt; allerdings war diese Bestimmung höchstwahrscheinlich nicht nüchtern erfolgt. Weitere Blutglukosewerte liegen nicht vor. Am Tag der stationären Aufnahme wurde jedoch ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 11,0 Prozent gemessen. – Die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen waren unter entsprechender Therapie reversibel.

In einer ausführlichen Diskussion des Falles im UAW-Ausschuss stellte sich die Frage, ob und inwieweit das hyperglykämische Koma und damit die diabetische Stoffwechsellaage bzw. ein Diabetes per se als UAW der Olanzapin-Therapie anzusehen ist. Das Auftreten von Symptomen eines Diabetes mellitus unter der Therapie mit so genannten atypischen Neuroleptika ist grundsätzlich bekannt. In der

Fachinformation zu Zyprexa® (1) ist unter der Rubrik Nebenwirkungen unter anderem angeführt: „Eine Hyperglykämie oder eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes wurde sehr selten spontan berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoazidose oder Koma, einschließlich einiger fataler Fälle (. . .)“. Der pathologische HbA<sub>1c</sub>-Wert beweist, dass zumindest in den letzten drei Monaten der Diabetes des Patienten unzureichend eingestellt war. Datenrecherchen der AkdÄ im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und der AkdÄ, Be-

richtsfälle seit 1990, Stand: 15. 11. 2001), in denen Wirkstoffe, Wirkstoffgruppen oder auch Arzneimittelspezialitäten nach ihrer Häufigkeit bestimmten WHO-Terms unerwünschter Arzneimittelwirkungen zugeordnet werden können, zeigen, dass Olanzapin beim Term „Diabetes“, der als Synonymbegriff auch „Diabetes ausgelöst“ mit einschließt, an dritter Stelle liegt. Im Vergleich wird Clozapin als ein dem Olanzapin chemisch nahe verwandtes atypisches Neuroleptikum bei diesem Term sogar an erster Stelle genannt. Beim Term „Diabetisches Koma“ findet sich Olanzapin – zusammen mit Clozapin – an dritter Stelle der Häufigkeit der Nennungen. Auch in der Literatur (2, 3, 4, 5, 6, 7) finden sich Berichte über das Auftreten eines Diabetes (so genannter „New Onset Diabetes“), einer Hyperglykämie, einer Hyperglykämie mit Ketoazidose sowie eines „New Onset Diabetes“ mit diabetischer Ketoazidose unter teilweise schon längere Zeit durchgeführter Olanzapin-Therapie, zum Teil allerdings bei bereits vorbestehender diabetischer Stoffwechsellaage.

Im vorliegenden Fall könnte differenzialdiagnostisch auch ein malignes neu-

## State of the art und Zukunftsperspektiven der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

## 1. Herne Kardiovaskuläres MRT Symposium

Eine Veranstaltung der Medizinischen Klinik II, Marienhospital, Herne  
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum  
in Zusammenarbeit mit der Akademie für ärztliche Fortbildung  
der ÄKWL und der KVWL

Samstag, 4. Mai 2002

**Tagungsort:** Universitätsklinik Marienhospital, Herne

**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. med. H.-J. Trappe, Direktor der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinik Marienhospital, Ruhr-Universität Bochum

**Wissenschaftliches Programm:** Arteriosklerose und Plaquedarstellung (Dr. S. Rühm, Essen) • Infarktidiagnostik mittels Kontrast-MRT (Dr. B. Sievers, Herne) • Natrium-Magnetresonanztomographie beim Infarktpatienten (Dr. J. Sandstede, Würzburg) • MR-Angiographie der Aorta und der abgehenden Gefäße (Dr. R. Kickuth, Bochum) • Kernspintomographische Darstellung der Koronararterien: Möglichkeiten und Limitationen (Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Erlangen) • Bedeutung der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und Therapie von Kardiomyopathien (Dr. M. Friedrich, Berlin) • Stellenwert der Magnetresonanztomographie im kardiologischen Klinikalltag: Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren (Prof. Dr. U. Sechtem, Stuttgart)

Die Veranstaltung ist im Rahmen des Modellprojektes „Zertifizierung der freiwilligen ärztlichen Fortbildung“ mit sechs Punkten **anrechenbar** und ist von der Weiter- und Fortbildungs-Akademie „Kardiologie“ mit sechs CME-Punkten **zertifiziert**. Des Weiteren wird sie von der Bezirksregierung Münster als dreistündige **AIP-Fortbildung anerkannt**.

**Detaillierte Informationen und Anmeldung:**

Frau S. Nowak, Sekretariat Medizinische Klinik II, Marienhospital, Herne, Telefon: 0 23 23/4 99-16 01, Fax: 0 23 23/4 99-3 01. □

roleptisches Syndrom (MNS) als UAW der Olanzapin-Therapie in Betracht gezogen werden. In der Fachinformation (1) findet sich unter der Rubrik Nebenwirkungen folgender Hinweis: „Im Zusammenhang mit Olanzapin wurden seltene, als malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtete Fälle erhalten (...).“ Zwar ist bekannt, dass zur klinischen Manifestation eines MNS eine Rhabdomyolyse mit konsekutiver CPK-Erhöhung, Myoglobininurie und akutem Nierenversagen hinzutreten kann. Das Vorliegen eines MNS oder eines „MNS-ähnlichen klinischen Bildes“ wurde jedoch im Ausschuss mehrheitlich als sehr unwahrscheinlich angesehen, und zwar aus folgenden Gründen: Erstens fehlte eines der Kardinalsymptome eines MNS, nämlich der Rigor. Der Patient musste vielmehr wegen hochgradiger motorischer Unruhe mit hohen Dosen Diazepam behandelt werden. Zweitens waren andere für ein MNS typische, potenziell lebensbedrohliche und oft nur schwer behandelbare Symptome, wie Fieber und Zeichen autonomer Instabilität, mit geeigneten klinischen Maßnahmen gut zu beherrschen. Insofern ist die hier beobachtete, muskelbiotisch freilich nicht verifizierte Rhabdomyolyse mit den ent-

sprechenden Folgeerscheinungen wohl als eine gesonderte UAW unter Olanzapin-Therapie anzusehen. Rhabdomyolysen unter Olanzapin werden in der Literatur beschrieben (8, 9). Eine Datenbank-Recherche (siehe oben) ergab, dass hinsichtlich des Terms „Rhabdomyolyse“ Olanzapin, wie auch Clozapin, unter den zehn in diesem Zusammenhang am häufigsten genannten Wirkstoffen rangiert. Die akute Niereninsuffizienz ist wohl in erster Linie auf die Rhabdomyolyse zurückzuführen, könnte allerdings durch die exzessiven Trinkvolumina des auf ein bestimmtes nichtalkoholisches Getränk fixierten Patienten noch verstärkt worden sein.

Aus Sicht der AkdÄ wird empfohlen, unter – auch länger andauernder – Olanzapin-Therapie insbesondere den Blutzuckerspiegel und die CPK öfter zu kontrollieren und bei ersten laborchemischen oder klinischen Hinweisen auf das Auftreten eines Diabetes und/oder einer Rhabdomyolyse Olanzapin abzusetzen und das Therapieschema umzustellen.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen

Ärztblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

#### Literatur

1. Fachinformation Zyprexa®, Stand Juni 2001.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition 110 expires 12/2001).
3. Wirshing DA, Spellberg BJ et al.: Novel Antipsychotics and New Onset Diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778–783.
4. Fertig MK, Brooks VG et al.: Hyperglycemia Associated With Olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687–689.
5. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A: Hyperglycemia and Olanzapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 970.
6. v. Hayek D, Hüttl V et al.: Hyperglykämie und Ketoazidose unter Olanzapin. *Nervenarzt* 1999; 70: 836–837.
7. Goldstein LE, Sporn J et al.: New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Ketoacidosis Associated with Olanzapine Treatment. *Psychosomatics* 1999; 40: 438–443.
8. Marcus E-L, Vass A, Zislin J: Marked Elevation of Serum Creatine Kinase Associated with Olanzapine Therapy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 697–700.
9. Shuster J: Olanzapine and rhabdomyolysis. *Nursing* 2000; 30: 87.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 20, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de) □

## 12. Interdisziplinärer Seminar und Praktikum-Kongress in Meran

– 50. Meraner Herbstkongress –

6. bis 15. September 2002

Deutsche Akademie für medizinische Fortbildung und Umweltmedizin e.V.

in Zusammenarbeit mit

Deutsche Akademie für Ärztliche Fortbildung

Bundesärztekammer und Österreichischen Ärztekammer – Ärztekammern Tirol und Vorarlberg –

**Seminar-Praktika (Refresher-Seminare):** Allergologie, Angiologie, Dermatologie, Diabetologie, Ernährung, Gastroenterologie, Geriatrie, Gynäkologie, Hepatologie, Hypertonie, Kardiologie, Neurologie, Onkologie, Orthomolekulare Therapie, Orthopädie, Phytotherapie, Pneumologie

**Kurse:** Akupunktur (1–3), 24-h-RR-Messung, Doppler-Duplex-Sonographie, EKG, IGEL, Lungenfunktion, Manuelle Therapie, Notfall-Management, Phlebologie, Physikalische Therapie, Schlafstörungen, Sonographie (ÖGUM), Sonographie-Grundkurs, Sonographie-Aufbaukurs

**Informationen:** Deutsche Akademie für Medizinische Fortbildung und Umweltmedizin, Carl-Oelemann-Weg 7, 61231 Bad Nauheim, Telefon: 0 60 32/22 14, Fax: 0 60 32/22 16, Internet: [www.deutsche-akademie-fuer-aerztliche-fortbildung.de](http://www.deutsche-akademie-fuer-aerztliche-fortbildung.de), E-Mail: [Info@deutsche-akademie-fuer-aerztliche-fortbildung.de](mailto:Info@deutsche-akademie-fuer-aerztliche-fortbildung.de) □

## 9. Fortbildungsseminar der Bundesärztekammer 2002 in Würzburg, Fachhochschule, Münzstraße 12

Kompaktkurs

### Arzt im Rettungsdienst

Themenblöcke A bis D

Interdisziplinärer 80-Stunden-Kurs

zur Erlangung für den Fachkundenachweis Rettungsdienst

7. bis 14. September 2002

**Leitung:** Prof. Dr. Peter Sefrin, Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg

**Voraussetzungen zur Teilnahme:** Bei Kursbeginn muss eine mindestens einjährige klinische Tätigkeit in einem Akutkrankenhaus nachgewiesen werden können. Die Teilnahme steht approbierten Ärztinnen und Ärzten sowie mit einer Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des Arztberufes und Ärztinnen und Ärzten im Praktikum offen. Im Anschluss an das jeweilige Tagesprogramm finden Fallsimulationen am Computer statt. Die Teilnahme ist erforderlich. Gemäß Voraussetzungen zur Erlangung der Fachkunde „Rettungsdienst“ sind Thoraxdrainagen nachzuweisen; sie sind Bestandteil des Kurses.

**Teilnahmegebühren:** € 520,00; € 385,00 ermäßigt für Ärztinnen und Ärzte im Praktikum und im Erziehungsurlaub und arbeitslose Ärztinnen und Ärzte.

**Anforderung des Programms einschließlich Anmeldeunterlagen:** Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, „Kompaktkurs AiR 2002“, Postfach 41 02 20, 50862 Köln, Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: [cme@baek.dgn.de](mailto:cme@baek.dgn.de)

**Telefonische Auskunft:** 02 21/40 04-4 16 (Monika Kaumanns) □