

APM Newsletter

Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM

Inhalt

Aktuell Wissenswertes	1
Serotonin-Syndrom	1
Aktuelles: Arzneimittel.....	4
Ipratropium, Tiotropium, Glycopyrronium.....	4
Arzneimittel in der Palliativmedizin.....	5
Impressum	6

Zum Abschluss des Jahres 2012 erhalten Sie die November/Dezember-Ausgabe des *APM Newsletter*. Unser erstes Jahr *APM-Newsletter* geht mit dieser 6. Ausgabe zu Ende und wir hoffen, Sie auch im neuen Jahr als Leser zu behalten. Für Kritik, Wünsche und Anregungen sind wir dankbar.

Wir wünschen Ihnen ein gutes 2013 und nun viel Spaß beim Lesen!

Ihre Constanze Rémi und Prof. Dr. Claudia Bausewein

Aktuell Wissenswertes

Serotonin-Syndrom

Auch wenn Opioide der WHO Stufe II in der Palliativmedizin im Gegensatz zu den starken Opioiden eher eine Nebenrolle spielen, werden sie für bestimmte Patientengruppen immer wieder gerne eingesetzt – insbesondere zu Therapiebeginn. Ab dem 1. Januar 2013 können Tilidin-Tropfen nur noch auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet werden (s.a. *APM-Newsletter* 1 Jan/Feb 2012). Da dies möglicherweise zu einem Ansteigen der Tramadol-Verbräuche führen wird, möchten wir auf ein besonderes Risiko bei der Tramadol-Therapie hinweisen: das Serotonin-Syndrom.

Hintergrund

Der Neurotransmitter Serotonin ist in den meisten Hirnarealen zu finden. Serotonerge Neuronen spielen u.a. eine Rolle bei der Kontrolle der Körpertemperatur, des affektiven Verhaltens sowie in der Regulation von Muskeltonus und Nozizeption. Ein Überangebot von Serotonin im zentralen

Nervensystem kann zu einem Serotonin-Syndrom führen. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Symptom-Trias aus

- Kognitiven Störungen (plötzlich einsetzend), z.B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Delir
- Autonomen Störungen, z.B. Hyperthermie, Schwitzen, Tachykardie, Flush
- Neuromuskulären Störungen, z.B. Muskelrigidität, Tremor, Schüttelfrost

Die Symptome können sehr mild ausgeprägt und sehr unspezifisch, jedoch auch so schwerwiegend sein, dass eine intensivmedizinische Behandlung notwendig wird (s. Abb 1).

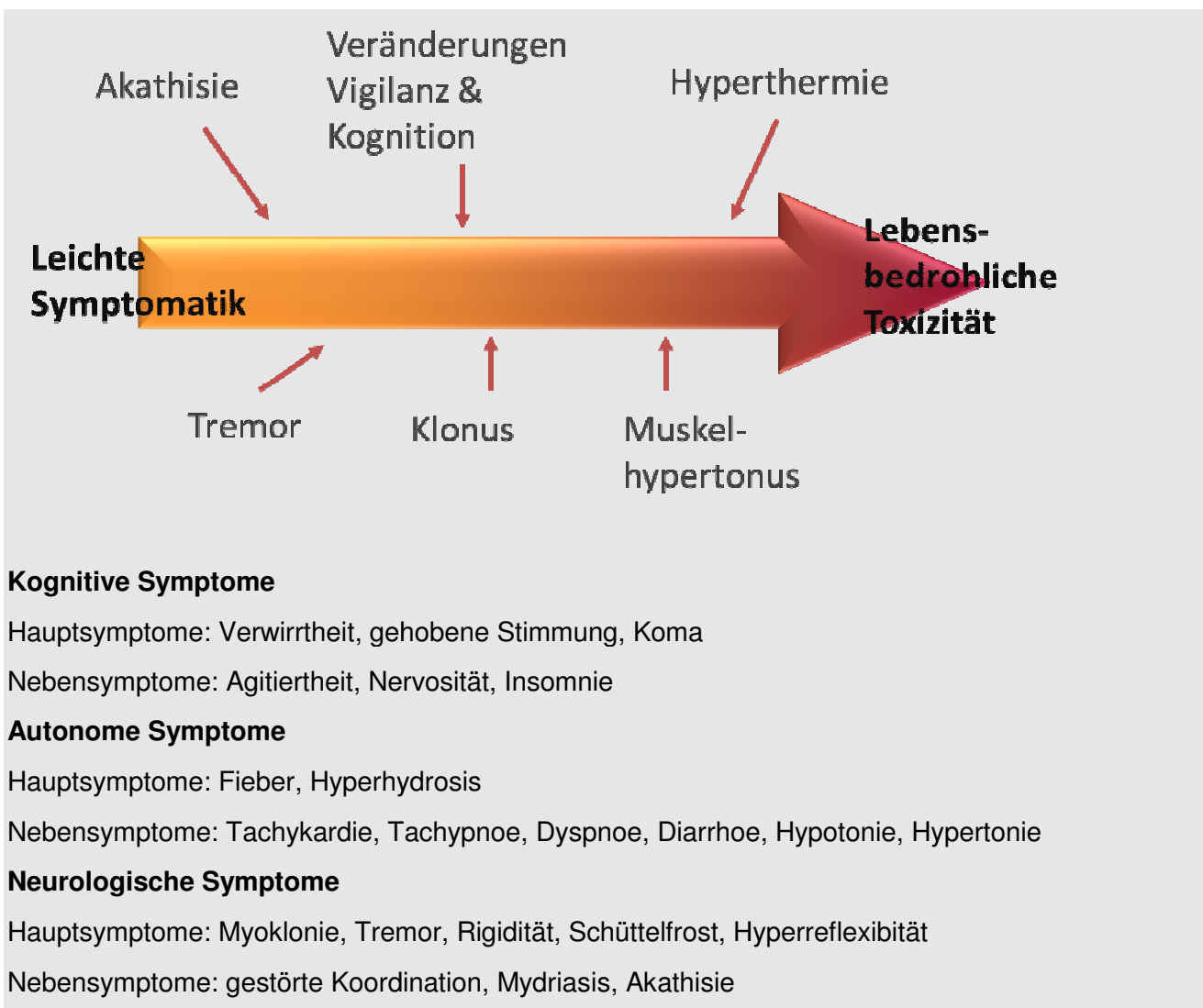


Abbildung 1: Serotonin-Syndrom: Symptomverlauf (nach Boyer)

Die Diagnose wird Anhand der Klinik gestellt, z.B. mithilfe der Hunter-Kriterien:

- Einnahme einer serotonergen Substanz
- Plus **EIN** zusätzliche erfülltes Kriterium:
 - Spontaner Klonus

- Induzierbarer Klonus + Agitiertheit oder Hyperhidrosis
- Okulärer Klonus + Agitiertheit oder Hyperhidrosis
- Tremor + Hyperreflexie
- Rigor + Fieber > 38°C + okulärer oder induzierbarer Klonus

Ein Überangebot von Serotonin kann u.a. erzeugt werden durch eine gesteigerte Serotonin-Synthese, eine vermehrte Serotonin-Freisetzung, eine direkte Stimulation von Serotonin-Rezeptoren oder eine Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme. Arzneimittel die derartige Wirkungen haben können folglich alleine oder auch im Zusammenspiel mit anderen Substanzen zu einem Serotonin-Syndrom führen.

Ursachen

Arzneistoffe, die die Serotonin-Konzentration im ZNS direkt oder indirekt (z.B. durch Interaktionen) beeinflussen, können potentiell ein Serotonin-Syndrom auslösen. So ist Tramadol beispielsweise nicht nur ein Agonist am μ -Opioidrezeptor, sondern auch ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Zu den weiteren, in der Palliativmedizin besonders wichtig erscheinenden Substanzen zählen Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI; z.B. Citalopram, Sertralin, Paroxetin), Amitriptylin und (Levo-)Methadon.

Mechanismus	Substanzen
Erhöhte Serotonin Freisetzung	Levodopa, Carbidopa
Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme	Tramadol, (Levo-)Methadon, SSRI (z.B. Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin), Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin), Johanniskraut, 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (z.B. Ondansetron, Granisetron), Metoclopramid, Valproat, Carbamazepin, Dextromethorphan
Direkter Serotonin-Agonismus	Triptane (z.B. Sumatriptan), Fentanyl

Additive Effekte von mehreren Medikamenten müssen besonders berücksichtigt werden.

Behandlung

Der wichtigste Schritt in der Behandlung ist das Absetzen der (vermutlich) auslösenden Substanz(en). Je nach Ausprägung der Symptome können zusätzliche supportive Maßnahmen wie Flüssigkeitssubstitution, Sedierung (mit Benzodiazepinen) oder Sauerstoffgabe notwendig sein. In sehr schweren Fällen kann ggf. die Gabe des Serotonin-Antagonisten Cyproheptadin (in D nur

noch als Tabletten im Handel) notwendig sein. Meistens verschwinden die Symptome innerhalb von 24 Stunden nach dem Absetzen der ursächlichen Substanzen. Sind jedoch Substanzen mit langer Halbwertszeit oder aktiven Metaboliten beteiligt, kann es entsprechend länger dauern.

Vermeidung

Das Auftreten eines Serotonin-Syndroms ist nicht nur von der Gabe bestimmter Arzneimittel, sondern auch noch weiteren, oftmals patientenindividuellen Faktoren abhängig. Eine Vermeidung ist daher sicherlich schwierig, zumal es sich um ein wahrscheinlich nur selten auftretendes Syndrom handelt. Die Kombination von vielen Substanzen mit Wirkung auf das Serotonin-System sollte aber sicherlich vermieden werden, zumal vielfach Alternativen zur Verfügung stehen. Im Fall von Tramadol beispielsweise Tilidin, oder stärker wirksame Opiode wie Morphin oder Hydromorphon.

APM FAZIT

Das Serotonin-Syndrom ist eine seltene, jedoch potentiell lebensbedrohliche Komplikation der Arzneimitteltherapie. Im klinischen Alltag liegt die Herausforderung sicherlich im Erkennen oder zumindest Vermuten eines Serotonin-Syndroms und dem Ableiten entsprechender Maßnahmen.

[Quellen: Nelson E.M., et al., *Avoiding Serotonin Syndrome: the Nature of the Interaction between Tramadol and Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*. Ann Pharmacother, 2012; 46: 1712-6. Boyer, et al., *The serotonin syndrome*. N Engl J Med, 2005. **352**(11): p. 1112-20. Boyer, E. W., Serotonin-Syndrome. UpToDate. Apr. 2012; www.uptodate.com, aufgerufen 31. Dez. 2012.]

Aktuelles: Arzneimittel

Ipratropium, Tiotropium, Glycopyrronium

Seit November wird die Palette an inhalativen Anticholinergika zur Bronchienerweiterung bei Patienten mit COPD durch ein neues Glycopyrroniumpräparat (Seebri® Breezhaler) ergänzt. Glycopyrronium ist keine ganz neue Substanz und im Bereich der Palliativmedizin schon bekannt durch den Einsatz zur Sekretionshemmung, z.B. bei Russelalmung (Robinul®, off-label use). Wie die beiden bereits etablierten Substanzen Ipratropium und Tiotropium ist Glycopyrronium ein Antagonist am Muskarinrezeptor. Es hat eine langanhaltende Wirkung und muss daher in der inhalativen Therapie nur einmal täglich angewendet werden. Zeitlich passend zur Neueinführung dieses Präparates ist ein Artikel zur gleichzeitigen Gabe von Ipratropium und Tiotropium erschienen. So konnten zwar zwei kleine Studien identifiziert werden, die eine stärkere bronchodilatatorische Wirkung durch die Addition von Ipratropium zu einer bereits bestehenden Tiotropium-Therapie beobachteten. Allerdings konnten vergleichbare Effekte durch die Zugabe von Fenoterol bzw. Salbutamol erzielt werden. Zudem war das Risiko einer Harnretention durch die Kombination der beiden Anticholinergika signifikant erhöht. Das höchste Risiko bestand bei

Männern mit benigner Prostatahyperplasie. Im klinischen Alltag ist diese Kombination oft beobachtete Praxis – ob bewusst oder unbewusst: so erhält ein Patient beispielsweise Ipratropium (z.B. Atrovent[®], Berodual[®]) im Vernebler und zusätzlich einmal täglich Tiotropium (Spiriva[®]).

Auch wenn Glycopyrronium in dieser Literaturübersicht noch nicht mit berücksichtigt wurde, würde eine Kombinationstherapie wahrscheinlich zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Gleichzeitig muss jedoch das erhöhte Risiko einer Harnretention mit in die Waagschale geworfen werden, zumal in der Palliativmedizin häufig weitere Substanz mit anticholinergen Eigenschaften zum Einsatz kommen, z.B. Levomepromazin oder Amitriptylin. Bevor eine Kombination von Tiotropium bzw. Glycopyrronium und Ipratropium Anwendung findet, sollte aus unserer Sicht überprüft werden, ob

- Der Patient sein Inhalations-Device (z.B. Handihaler, Respimat, o.ä.) richtig anwendet
- Die Therapie bereits durch den Einsatz von Substanzen mit anderen Wirkansätzen optimiert worden ist
- Ein Vernebler ohne Ipratropium (ggf. aber mit z.B. Fenoterol) ausreichend ist.

Kosten

Glycopyrronium

- Seebri[®] Breezhaler[®] (Novartis) 44 µg (entspricht der am Mundstück abgegebenen Menge); 28 d à 44 µg tägl. – 59 €

Tiotropium

- Spiriva[®] 18 µg (Boehringer Ingelheim) 18 µg; 28 d à 18 µg tägl. – 64 €
- Spiriva[®] Respimat[®] (Boehringer Ingelheim) 2,5 µg; 28 d à 5 µg tägl. – 68 €

Ipratropium

Dosieraerosol

- Atrovent[®] N (Boehringer Ingelheim): 20 µg/Hub; 28 d à 2 Hübe dreimal tägl. – 27 €

Inhalationslösung

- Atrovent[®] LS (Boehringer Ingelheim): Pumplösung zur Herstellung einer Inhalationslösung, 250 µg/1 ml (10 Hübe); 20 ml Flasche – 19 €
- Atrovent[®] N (Boehringer Ingelheim): Fertiginhalat Eindosisbehältnis, 250 µg/2 ml; 50 x 2 ml – 42 €

[Quellen: Cole J. M., et al., *Concomitant Use of Ipratropium and Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Ann Pharmacother, 2012; 46: 1717-21.]

Arzneimittel in der Palliativmedizin

Unter www.arzneimittel-palliativ.de ist die deutsche Fassung und Online-Version der renommierten Internetseite www.palliativedrugs.com und des englischen Buches PCF (Palliative Care Formulary) zu finden. Die Seite soll palliativmedizinisch tätige Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte in ihrem Alltag unterstützen und als aktuelles Nachschlagewerk zu verschiedensten Fragen rund um die Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin dienen. Die Seite ist kostenfrei jedoch registrierungspflichtig.

Nicht alle Arzneimittel sind in den hier aufgeführten Indikationen, Dosierungen, etc. zugelassen ('off-label use'). Die hier gemachten Angaben wurden unter großer Sorgfältigkeit recherchiert. Trotzdem können wir die Vollständigkeit und Richtigkeit nicht gewährleisten und auch keine Haftung übernehmen.

Die im APM Newsletter wiedergegebenen Inhalte stellen nicht zwingend die Ansichten der Chefredakteure des Palliative Care Formularys dar. Für alle Links auf externe Seiten, Dokumente oder Downloads gilt, dass die Herausgeber des *APM Newsletters* keinerlei Einfluss auf die Gestaltung und die Inhalte dieser externen Seiten haben und daher keine Verantwortung für Inhalt und Gestaltung dieser Seiten übernehmen. Diese Erklärung gilt für alle hier angezeigten Links und für alle Inhalte der Seiten, zu denen die hier angezeigten Links führen. Alle Informationen des *APM Newsletters* unterliegen des Nutzungsbedingungen von www.palliativedrugs.com (s. 'Terms and Conditions' auf www.palliativedrugs.com).

Wir möchten uns herzlich für die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe bedanken, die dieses Projekt ermöglicht hat.



Impressum

Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 5, 81377 München, Tel. +49-(0)89-7095-4930, Fax +49-(0)89-7095-4939, Mail info@arzneimittel-palliativ.de