

# SEROTONIN-SYNDROM

Im März dieses Jahres wurden die Mitglieder der KVB in einem Rote-Hand-Brief zum Thema Fentanyl auf die möglichen Gefahren eines Serotonin-Syndroms bei Kombination mit anderen serotonerg wirkenden Arzneimitteln hingewiesen. Zu Beginn unserer neuen Artikelserie „Arzneimitteltherapiesicherheit“ (AMTS) möchten wir dies zum Anlass nehmen, auf die Hintergründe des Serotonin-Syndroms genauer einzugehen.



Eines der häufigsten Anwendungsgebiete serotonerger Arzneistoffe ist die depressive Erkrankung. Hier sollen durch die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt die zentralen Serotoninwirkungen auf Stimmung und Antrieb verstärkt werden. So hemmen SSRI [1], SSNRI [2] und trizyklische Antidepressiva – wie unter anderem Citalopram,

Venlafaxin oder Doxepin – die Wiederaufnahme von Serotonin in die Nervenzelle. Moclobemid und Tranylcypromin führen durch Hemmung körpereigener Enzyme zu einem reduzierten Abbau von Serotonin.

Aber auch andere Substanzgruppen, wie manche Antiepileptika, Neuroleptika oder Parkinsonmedikamente können den Serotonin-

spiegel beeinflussen. Unter den Analgetika bergen zum Beispiel das serotonerg wirkende Fentanyl, aber auch Tramadol über eine verstärkte Freisetzung von Serotonin das Risiko eines Serotonin-Syndroms, vor allem wenn eine dieser beiden Substanzen mit weiteren Wirkstoffen der Tabelle 1 kombiniert wird.

## Serotonerge Substanzen

Die wichtigsten Wirkstoffe, die ein Serotonin-Syndrom induzieren können

Meist ist das Serotonin-Syndrom die Folge einer Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln, die das Serotoninsystem beeinflussen. Der kombinierte Einsatz verschiedener Arzneistoffe, die sich in ihrer Wirkung auf das Serotoninsystem synergistisch verstärken, kann lebensbedrohlich sein.

| Substanzgruppe                    |   | Wirkstoffe (Auswahl)  |
|-----------------------------------|---|---|
| Antidepressiva                    | SSRI  | Citalopram, Fluoxetin, Escitalopram, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin         |
|                                   | SSNRI   | Duloxetine, Venlafaxin  |
|                                   | Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (inklusive Trizyklische Antidepressiva) | Doxepin, Clomipramin, Imipramin, Opipramol, Amitriptylin [3], Trimipramin [3] |
|                                   | MAO-A-Hemmer [4], unselektive MAO-Hemmer  | Moclobemid, Tranylcypromin  |
|                                   | Andere  | Mirtazapin, Trazodon, Tryptophan, Johanniskraut                               |
| Psycholeptika                     |   | Olanzapin, Lithium, Ziprasidon, Buspiron                                      |
| zentral wirkende Sympathomimetika |   | Amphetamin, Dexamphetamin, Methylphenidat                                     |
| Analgetika/Anästhetika            |   | Fentanyl, Tramadol, Pethidin, Pentazocin, Tapentadol                          |
| Antiepileptika                    |   | Carbamazepin, Valproinsäure   |
| Parkinsonmedikamente              | MAO-B-Hemmer  | Selegilin   |
| Migränetherapeutika               | Selektive Serotonin-Agonisten   | Sumatriptan, Naratriptan, Almotriptan, Zolmitriptan                           |
| Sonstige                          |   | Linezolid, Reserpin, Dextromethorphan   |

Tabelle 1

Quelle: KVB

**Symptome**

|                         |   |
|-------------------------|---|
| zentralnervöse Symptome | Verwirrtheit, Unruhe, Angst, Delirium   |
| autonome Symptome       | Hyperthermie, Tachykardie, Hypertonie, Übelkeit, Diarrhö, Pupillenerweiterung |
| neuromuskuläre Symptome | Myoklonus, Rigor, Hyperreflexie und Tremor                                    |

In schweren Fällen können hypertensive Krisen, Gerinnungsstörungen, Rhabdomyolyse, Azidose, Nierenversagen und Koma auftreten.

Tabelle 2

Quelle: KVB

**Symptome**

Werden zwei oder mehr serotonerg wirkende Arzneistoffe kombiniert oder erfolgt eine Dosiserhöhung, kann sich ein Serotonin-Syndrom entwickeln, das je nach individuellem Metabolismus des Patienten von subakuter bis hin zu lebensbedrohlicher Symptomatik variieren kann. In den allermeisten Fällen treten die Symptome innerhalb der ersten sechs bis 24 Stunden auf [5]. Zum Nachweis eines Serotonin-Syndroms existieren keine Laborparameter. Die Diagnose wird daher allein anhand der Medikation und der auftretenden Symptome gestellt. Da es sich bei dem Serotonin-Syndrom um eine vorhersehbare und dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt, sollte ein gleichzeitiger Einsatz serotonerger Arzneistoffe grundsätzlich vermieden werden. Die gleichzeitige Gabe von SSRI, SSNRI oder MAO-Hemmern ist wegen der hohen Gefahr eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert. Andere Kombinationen serotonerger Arzneistoffe erfordern eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung. Falls eine Kombination aus wichtigen Gründen nötig ist, sollten Sie als Arzt auf die in Tabelle 2 aufgeführten Symptome achten beziehungsweise Ihre Patienten entsprechend sensibilisieren.

Besondere Vorsicht ist bei serotonerger Arzneistoffen beziehungsweise aktiven Metaboliten mit langer Wirkdauer geboten. So hält die

Wirkung irreversibler MAO-Hemmer (Tranylcypromin) bis zur vollen Regeneration der Monoaminoxidase-Aktivität zirka fünf Tage an. Eine lange Halbwertszeit besitzt zum Beispiel Fluoxetin (vier bis sechs Tage) und sein aktiver Metabolit Norfluoxetin (vier bis 16 Tage). Dies muss bei der Umstellung auf andere serotonerge Wirkstoffe unbedingt beachtet werden.

**Behandlung**

Die Behandlung leichter bis mittelschwerer Fälle eines Serotonin-Syndroms beinhaltet das Absetzen der serotonerger Medikation, eventuell kombiniert mit einer Supportivtherapie, zum Beispiel

mit Benzodiazepinen. In lebensbedrohlichen Situationen (beispielsweise hypertensiven Krisen, Hyperthermie > 41°C) wird eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. Die Gabe von Antipyretika wie Paracetamol wird nicht empfohlen, da die Hyperthermie nicht durch eine veränderte Temperaturregulation im Hypothalamus verursacht wird, sondern durch exzessive Muskelaktivität entsteht.

*Katharina Kreitmeyr (KVB)*

[1] SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

[2] SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

[3] zu einer möglichen serotonergen Wirkung existieren hier widersprüchliche Literaturaussagen

[4] MAO: Monoaminoxidase

[5] Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. NEJM 2005;352:1112-20



In KVB FORUM 6/2012, Seite 6, haben wir Ihnen bereits unsere im Frühjahr 2012 gegründete Arbeitsgruppe zur Verbesserung der **Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)** vorgestellt und Vortragsreihen zu diesem Themenkomplex angekündigt. Die Präsentationen, die wir in allen baye-

rischen Bezirken gemeinsam mit dem klinischen Pharmakologen PD Dr. Karl-Peter Ittner und Herrn Wolfgang Fischer, einem in AMTS besonders erfahrenen ärztlichen Kollegen, anbieten konnten, sind bei der niedergelassenen Ärzteschaft auf reges Interesse gestoßen und haben im Anschluss der Veranstaltungen zu anregenden Diskussionen geführt. In diesem Rahmen entstand die Idee, in KVB FORUM eine Artikelserie zu etablieren, die Sie beim Thema AMTS weiter informativ unterstützen soll. Ein neues Logo soll die Aufmerksamkeit auf dieses wichtige Thema lenken und Sie für die pharmakologischen Hintergründe im Zusammenhang mit AMTS weiter sensibilisieren. In diesem Sinne werden wir Ihnen nun regelmäßig die wichtigste „Interaktion des Monats“ erläutern und die dafür relevanten Wirkstoffgruppen vorstellen.