

Migränetherapie

Risiko eines Serotonin-Syndroms bei Kombination von „Triptanen“ mit Antidepressiva beachten

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Serotonin-1B/1D-Agonisten („Triptanen“) und Antidepressiva, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, besteht prinzipiell das Risiko eines Serotonin-Syndroms. Die Food and Drug Administration (FDA) in den USA verlangt jetzt einen entsprechenden Warnhinweis in der Packungsbeilage der betroffenen Arzneimittel.

Ein Serotonin-Syndrom ist eine seltene, unter Umständen lebensbedrohliche Nebenwirkung serotonerger Therapien. Infolge des Serotonin-Überschusses kommt es zu Unruhe, Halluzinationen, Koordinationsstörungen, Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Fieber, Hyperreflexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Das Risiko für ein Serotonin-Syndrom besteht vor allem zu Beginn einer serotonergen Therapie, und insbesondere dann, wenn schon eine andere serotonerge Therapie besteht. Mögliche Auslöser sind unter anderem die *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer* und *selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer*, aber auch die als Migränetherapeutika verwendeten *Serotonin-1B/1D-Agonisten* (Tab. 1).

Antidepressiva und Migränemittel werden unter Umständen demselben Patienten von verschiedenen Ärzten verordnet. Die FDA hat deshalb Ärzte aufgefordert, das Risiko dieser Wechselwirkung zu beachten, gegebenenfalls mit dem Patienten zu besprechen, welches Risiko besteht und wie er sich bei einschlägigen Symptomen verhalten soll, und bei einer gemeinsamen Verordnung den Patienten vor allem in der Anfangsphase engmaschig zu überwachen. Hersteller der betroffenen Arzneistoffe wurden aufgefordert, einen Warnhinweis auf das Wechselwirkungsrisiko in die Packungsbeilage aufzunehmen. Die Fachinformationen der entsprechenden Präparate auf dem deutschen Markt enthalten diese Hinweise bereits.

Sexuelle Funktionsstörungen unter Psychopharmaka

Dosisreduktion, Umstellung oder symptomatische Therapie?

Sexuelle Funktionsstörungen unter Psychopharmaka können die Compliance beeinträchtigen. Häufig treten diese Nebenwirkungen unter den klassischen Neuroleptika, den trizyklischen Antidepressiva und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf. Dosisreduktion, Substanzwechsel oder eine zusätzliche symptomatische Therapie zum Beispiel mit Sildenafil bieten sich zur Lösung dieser Probleme an.

An der zentralen und peripheren Regulation sexueller Funktionen sind zahlreiche Transmittersysteme beteiligt. So stellt das sexuelle Interesse als Teil des Affekt-, Sozial- und Impulsverhaltens größtenteils eine Funktion des *dopaminergen* mesolimbischen Systems dar. Gut belegt ist der sexuell stimulierende Effekt von Dopamin, der nach

Gabe zentraler, nicht jedoch peripherer Antagonisten reversibel ist. Auch das *serotonerge* System ist involviert, eine wichtige Rolle spielt hierbei der 5-HT₂-Rezeptor, der unter anderem die dopaminerge Transmission in mesolimbischen Strukturen beeinflusst. Dies dürfte ein Grund für die Libidominierenden Effekte stark serotonerg wirk-

Tab. 1. Arzneistoffe mit Risiko für ein Serotonin-Syndrom, insbesondere bei gemeinsamer Gabe (OTC = rezeptfrei)

Arzneistoff	Handelsname® (Beispiel)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	
Citalopram	Cipramil
Escitalopram	Cipralext
Fluoxetin	Fluctin
Fluvoxamin	Fevarin
Paroxetin	Seroxat
Sertralin	Zoloft
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)	
Duloxetin	Cymbalta
Venlafaxin	Trevilor
Serotonin-1B/1D-Agonisten	
Almotriptan	Almogran
Eletriptan	Relpax
Frovatriptan	Allegro
Naratriptan	Naramig, Formigran (OTC!)
Rizatriptan	Maxalt
Sumatriptan	Imigran
Zolmitriptan	AscoTop

Quelle

FDA Public Health Advisory. Combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin-norapinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_SS200607.htm (Zugriff am 20. Juli 2006).

ho

samer Substanzen mit einer 5-HT₂-agonistischen Komponente sein. Dagegen haben Substanzen mit 5-HT₂-Rezeptorblockierenden Eigenschaften oder mit einem nur geringen oder fehlenden Einfluss auf die Serotonin-Wiederaufnahme kaum Auswirkungen auf die Libido.

Antidepressiva

Die Beurteilung von negativen Effekten von Antidepressiva auf das Sexualleben ist nicht ganz einfach, da 50 bis zu 90 % der Patienten unabhängig von einer medikamentösen Behandlung ein reduziertes Interesse an sexuellen Aktivitäten angeben. Trotzdem gilt es als gesichert, dass vor allem Antidepressiva mit ausgeprägten *serotonergen* Effekten zu *Störungen* der sexuellen Erregbarkeit oder beim Orgasmus führen können. Dies gilt für die trizyklischen Antidepressiva und die selektiven Serotonin-Wie-

deraufnahmehemmer (SSRI), Letztere können vor allem Orgasmusstörungen und hier insbesondere eine Verzögerung der Ejakulation induzieren. Die SSRI werden deshalb auch in der Behandlung der Ejaculatio praecox eingesetzt.

Wenig oder keine Nebenwirkungen auf die Sexualfunktion haben Moclobemid, ein reversibler, selektiver Inhibitor der Monoaminooxidase, und Trazodon, eine Substanz mit einer selektiven, aber nur mäßigen Serotonin-Wiederaufnahme-hemmung sowie einer Blockade postsynaptischer 5-HT₂-Rezeptoren. Auch Mirtazapin und Venlafaxin verhalten sich weitgehend neutral gegenüber der sexuellen Funktionsfähigkeit.

Reboxetin ist ein neuer selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, für den jetzt ebenfalls Daten zur sexuellen Funktionsfähigkeit vorliegen: In einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurden 729 Patienten, davon 55 % Männer, unter Praxisbedingungen von einem SSRI oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer auf Reboxetin umgestellt. Bei 93 % der Patienten bestand eine Depression. Veränderungen der sexuellen Aktivitäten seit Einnahme des bisherigen Antidepressivums gaben 78 % der Frauen und 92 % der Männer an. Von der Umstellung auf Reboxetin profitierten die Patienten nicht nur in Bezug auf die antidepressive Wirkung, sondern auch in Bezug auf ihre sexuelle Erlebnisfähigkeit (Tab. 1).

Neuroleptika, Stimmungsstabilisierer und Benzodiazepine

Unter antipsychotisch wirksamen Medikamenten werden von rund 50 % der Schizophrenie-Patienten sexuelle Dysfunktionen angegeben. Am häufigsten werden diese Nebenwirkungen unter den klassischen Antipsychotika mit ihrer starken Blockade von Dopamin-2-Rezeptoren beobachtet. Die durch die Dopamin-antagonistische Wirkung hervorgerufene Hyperprolaktinämie beeinflusst die Sexualfunktionen zusätzlich negativ. Bei den neueren atypischen Antipsychotika dürften diese Störungen in etwas weniger starkem Umfang auf-

Tab. 1. Patientenurteil zur sexuellen Funktion nach Umstellung auf Reboxetin (Arizona Sexual Experience Scale [ASEX]); die mittlere Beobachtungsdauer betrug 13 Wochen, die mittlere Reboxetin-Dosis 7 mg/d [Volz et al.]

Parameter	Beobachtungsbeginn	Beobachtungsende
Leichtes Erreichen eines Orgasmus/einer Ejakulation	15 %	64 %
Schweres Erreichen eines Orgasmus/einer Ejakulation	85 %	36 %
Unbefriedigender Orgasmus	64 %	11 %
Befriedigender Orgasmus	26 %	87 %
Kein Orgasmus	10 %	2 %

treten – insgesamt liegen hier aber kaum Berichte vor.

Bei einer Therapie mit Stimmungsstabilisierern oder Benzodiazepinen kommt es nach heutigem Wissensstand nur selten zu klinisch relevanten sexuellen Funktionsstörungen.

Behandlung medikamentös induzierter Sexualstörungen

Eine ungenügende Beachtung sexueller Nebenwirkungen kann sich negativ auf die Compliance der Patienten auswirken. Berichtet der Patient (erfahrungsgemäß häufig erst auf Nachfrage) über derartige Störungen, bietet sich zunächst der Versuch einer Dosisreduktion an. Speziell bei den Antidepressiva kann in Einzelfällen auch das passage-re Absetzen der Medikation, zum Beispiel für die Zeit eines Wochenendes, probiert werden. Mehrfach wurde bei diesen „drug holidays“ über eine signifikante Verbesserung SSRI-induzierter Sexualstörungen berichtet. Voraussetzung für ein solches Vorgehen ist aber eine gute Compliance des Patienten, die gewährleistet, dass häufigere eigenständige Therapiepausen unterbleiben.

Bleiben trotz Dosisreduktion die Sexualstörungen bestehen, ist ein Präparatewechsel meist unumgänglich. Umgesetzt werden sollte in diesen Fällen bevorzugt auf Substanzen mit einer 5-HT₂-Rezeptor-blockierenden Wirkung oder auf Substanzen mit einer weniger potenten Serotonin-Wiederaufnahme-hemmung (z. B. Trazodon, Nefazodon, Mirtazapin) oder auf Substanzen mit einer reinen Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmung (Reboxetin).

Alternativ können auch symptomatisch wirksame Therapieansätze gewählt werden. Das Anxiolytikum Buspiron hat

sich beispielsweise vor allem bei SSRI-induzierten Sexualstörungen bewährt. Weiterhin gibt es Fallberichte über positive Effekte von Ginkgo biloba auf die sexuelle Funktionstüchtigkeit und das qualitative sexuelle Erleben – eine Bestätigung in Plazebo-kontrollierten Studien steht aber noch aus. Eine andere Möglichkeit ist die Verordnung von Sildenafil oder anderen Phosphodiesterase-Hemmern. Auch liegen Berichte über die erfolgreiche Behandlung Antidepressiva-induzierter Erektionsstörungen mit dem Alpha₂-Agonisten Yohimbin vor. Da Yohimbin über ausgeprägte antriebssteigernde Effekte verfügt, ist vom Einsatz bei Patienten mit ängstlich gefärbten depressiven Syndromen jedoch abzuraten. Bei postmenopausalen Frauen kann in enger Zusammenarbeit mit dem Gynäkologen auch die Aufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie erwogen werden.

Quellen

- Assem-Hilger E, Kasper S. Psychopharmaka und sexuelle Dysfunktion. J Neurol Neurochir Psychiatr 2005;6:30–6.
- Volz HP, Lambert-Baumann J. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Reboxetin bei depressiven Patienten mit serotonerg induzierten sexuellen Dysfunktionen [Poster]. DGPPN-Kongress 2005, Berlin, 23. bis 26. November 2005.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München