

# Dysarthrie als serotonerge Nebenwirkung durch Interaktion zwischen Duloxetin und Tramadol

Ursula Köberle und Tom Bschor, Berlin

Unter Serotonin-agonistischen Substanzen (insbesondere in Kombination) wurde verschiedentlich über Dysarthrie, entweder im Rahmen eines Serotonin-Syndroms oder für sich allein, berichtet. Wir berichten nun über eine 83-jährige Patientin, die unter einer Kombinationsbehandlung von Duloxetin und Tramadol eine dysarthrische Sprechstörung entwickelt hat. Weitere Symptome eines Serotonin-Syndroms lagen nicht vor. Die jeweiligen Monotherapien waren gut vertragen worden. Es scheint sich um eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) durch pharmakodynamische Interaktion zwischen dem Serotonin-agonistischen Duloxetin und Tramadol, das neben seinen opioidergen Eigenschaften ebenfalls Serotonin-agonistisch ist, zu handeln.

**Schlüsselwörter:** Duloxetin, Tramadol, serotonerge Interaktion, Serotonin-Syndrom, Dysarthrie  
*Psychopharmakotherapie* 2007;14:82–4.

Serotonin-agonistische Substanzen können teilweise schwere Nebenwirkungen bis hin zum Serotonin-Syndrom (Trias aus psychopathologischen Veränderungen, autonomer Dysregulation und neuromuskulären Auffälligkeiten) verursachen. Auch über Dysarthrie als alleinige UAW oder im Rahmen eines Serotonin-Syndroms wurde berichtet [11, 14]. Zumeist sind pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen zwischen verschiedenen, gleichzeitig verabreichten Serotonin-agonistischen Substanzen hierfür verantwortlich [5, 11]. Aber auch die alleinige Gabe beispielsweise von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann zu derartigen Symptomen führen [10, 14].

Auch über serotonerge Interaktionen zwischen Antidepressiva und Opioid-Analgetika wurde berichtet. So traten unter der Kombination von SSRI und Opioiden optische Halluzinationen, Muskelsteifigkeit, Myoklonus und Hypertension auf. Eine Kombination von Tramadol mit Mirtazapin führte zu Lethargie, Hypotension und Hypoxie [6].

## Fallbeschreibung

Wir berichten über eine 83-jährige Patientin, die nach umfangreichen bauchchirurgischen Eingriffen aufgrund eines Blasenkarzinoms vor wenigen Jahren eine Tramadol-Abhängigkeit (bis 300 mg/d) entwickelt hatte.

Das Medikament wurde langsam ausgeschlichen. Die Patientin zeigte im Verlauf eine eher gedrückte Stimmungslage. Um diese günstig zu beeinflussen und um neu auftretenden Bauchschmerzen vorzubeugen, begannen wir eine begleitende Medikation mit einem Antidepressivum, das zusätzlich eine schmerzlindernde Wirkung entfalten sollte. Bei vorbestehendem Rechtsschenkelblock entschieden wir uns gegen einen nicht-selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (trizyklisches Antidepressivum) wie beispielsweise Amitriptylin. Wir begannen stattdessen bei einer Dosis von noch 25 mg/d Tramadol (abendliche Einmaldosis) eine Behandlung mit 60 mg/d Duloxetin. Zwei Tage nach Beginn dieser Medikation entwickelte die Patientin ausschließlich nachts auftretende dysarthrische Beschwerden mit

stockender Sprache und Sprachaussetzern. Diese Symptomatik war etwa eine Woche lang vorhanden. Das Tramadol war parallel weiter reduziert und schließlich drei Tage vor Sistieren der Beschwerden gänzlich abgesetzt worden (**Tab. 1**). Im weiteren Verlauf der Duloxetin-Monotherapie trat die Symptomatik genauso wenig auf wie in den Jahren der Tramadol-Monotherapie. Vegetative oder neuromuskuläre Auffälligkeiten waren ebenso wenig zu beobachten wie Orientierungsstörungen, Halluzinationen oder Vigilanzstörungen. Das Vollbild eines Serotonin-Syndroms lag somit nicht vor, auch ein Delir als Komplikation des Tramadol-Entzugs oder aufgrund der Medikation ist als Erklärung unwahrscheinlich. Für andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie beispielsweise Demenz oder transitorische ischämische Attacken gab es keinen Hinweis.

Ursula Köberle, Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinz-Galinski-Straße 1, 13347 Berlin-Wedding, E-Mail: ursula@jkb-online.de

Tab. 1. Verlauf der Tramadol- und Duloxetin-Medikation

	Jahrelang	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15	Tag 16	Tag 17	Weiter
Tramadol [mg/d]	300	100	100	75	75	50	25	25	25	25	25	15	10	5	0				
Duloxetin [mg/d]									60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Symptomatik											X	X	X	X	X	X	X		

Die Patientin hatte jahrelang 300 mg/d Tramadol eingenommen; während des stationären Aufenthalts wurde es über 13 Tage ausgeschlichen. Ab Tag 8 des Aufenthalts kam eine Medikation mit Duloxetin hinzu. Ab Tag 10 waren die oben beschriebenen Beschwerden zu beobachten, welche bis Tag 16 des Aufenthalts anhielten.

In den laborchemischen Untersuchungen ist lediglich ein bereits bei Aufnahme pathologischer Urinstatus (nitritpositiv, leukozytennegativ) und später der mikrobiologische Nachweis von verschiedenen Bakterien im Urin erwähnenswert. Die Patientin war diesbezüglich aber beschwerdefrei und hatte kein Fieber. Antibiotika erhielt sie zum Zeitpunkt der Symptomatik nicht.

## Diskussion

Wir diskutierten den Fall im Rahmen der Fallkonferenz von AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie). Im Gespräch mit den UAW- und Interaktionsexperten kamen wir zu dem Schluss, dass als Erklärung für die beschriebenen Symptome am ehesten von einer Interaktion zwischen Tramadol und Duloxetin auszugehen ist.

Tramadol (z. B. Tramal®) ist ein zentral wirksames, so genanntes „atypisches“ Opioid-Analgetikum zum Einsatz bei mäßig starken bis starken Schmerzen. Es wirkt agonistisch an verschiedenen Opioidrezeptoren mit höchster Affinität zum  $\mu$ -Rezeptor. Darüber hinaus hemmt es die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und verstärkt die Freisetzung von Serotonin [9]. Im Tierexperiment ist Tramadol sowohl antinozizeptiv als auch „antidepressiv“ wirksam, vermutlich über die Modulation der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Aktivität [2]. Die maximale Plasmakonzentration wird 1,2 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 Stunden, kann aber bei Patienten über 75 Jahren auf etwa 8 Stunden verlängert sein. Neben anderen Metaboliten ist vor allem das O-Desmethyltramadol pharmakologisch aktiv. Seine Halbwertszeit beträgt 7,9 Stunden. Tramadol und sein aktiver Metabolit

werden über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert und fast vollständig renal ausgeschieden [4, 13].

Duloxetin (Cymbalta®) ist ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Es ist zugelassen zur Behandlung depressiver Episoden sowie zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Es wirkt über eine Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission. Es hemmt in geringem Ausmaß die Dopamin-Wiederaufnahme, hat aber keine signifikante Affinität zu histaminergen, dopaminergen, cholinergen, Opiat- oder adrenergen Rezeptoren. Die maximale Plasmakonzentration wird – in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme – 6 bis 10 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Duloxetin wird unter anderem über die Isoenzyme CYP2D6 und CYP1A2 metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei durchschnittlich 12 Stunden [3].

Als Ursache der beschriebenen Symptome wäre beispielsweise an eine *pharmakokinetische Interaktion* durch kompetitive Hemmung am CYP2D6-Isoenzym zu denken. Allerdings sind laut der Fachinformation zu Tramadol-Sandoz® bislang keine relevanten Interaktionen durch diesen Mechanismus bekannt.

Wahrscheinlicher ist eine *pharmakodynamische Wechselwirkung* durch Addition der Serotonin-agonistischen Wirkungen beider Wirkstoffe. In der Literatur wird über mögliche serotonerge Wechselwirkungen bis hin zum Serotoninsyndrom unter derartigen Kombinationen berichtet (s. o.). Dazu würde gut das ausschließlich nächtliche Auftreten der Symptomatik bei abendlicher Tramadol-Gabe passen (maximale Plasmakonzentration 1,2 Stunden nach Einnahme).

Das Verschwinden der Symptomatik drei Tage nach Absetzen des Tramadols ist durch die Halbwertszeit von Tramadol und seinem aktiven Metaboliten zu erklären.

Chronische Schmerzsyndrome, insbesondere vom neuropathischen Typ, werden oft mit Opioid-Analgetika behandelt. Tramadol ist beim neuropathischen Schmerz wirksam [8]. Während eine adjuvante analgetische Wirkung für SSRI im Allgemeinen schlechter belegt ist als für nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer [1], wird eine zusätzliche analgetische Wirksamkeit für Duloxetin diskutiert [7]. Tramadol war 2005 das am meisten verordnete Opioid-Analgetikum innerhalb der GKV, das neu eingeführte Duloxetin zeigte im gleichen Jahr bereits ein Verordnungsvolumen von 6,3 Mio. DDD [12]. Gerade weil chronische Schmerzzustände häufig von depressiver Symptomatik begleitet werden, dürfte die gleichzeitige Anwendung beider Substanzen öfter zu erwarten sein. Unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die sich hierbei aus einer verstärkten serotonergen Stimulation ergeben können, sollte daher besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.). Arzneiverordnungen. 21. Aufl. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2006.
2. Berrocoso E, Rojas-Corrales MO, Mico JA. Differential role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors on the antinociceptive and antidepressant effect of tramadol in mice. *Psychopharmacology* 2006;188:111–8.
3. Fachinformation – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cymbalta. Firma Lilly. Stand Juni 2006.
4. Fachinformation – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tramadol-Sandoz 100 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung. Firma Sandoz. Stand November 2005.
5. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibi-

- tors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother* 2002;36:67–71.
6. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, et al. Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc* 2005;6:265–9.
  7. Hajak G. Dual acting reuptake inhibitors in the treatment of depression and pain. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(Suppl 8):280–3.
  8. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
  9. Keskinbora K, Aydin I. An atypical opioid analgesic: tramadol. *Agri* 2006;18:5–19.
  10. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, et al. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. *Am J Ther* 2006;13:550–2.
  11. Patterson DE, Braverman SE, Belandres PV. Speech dysfunction due to trazodone-fluoxetine combination in traumatic brain injury. *Brain Inj* 1997;11:287–91.
  12. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). *Arzneiverordnungsreport 2006*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006.
  13. Sweetman SC (Hrsg). *Martindale: the complete drug reference*. 33<sup>rd</sup> edition. London: Pharmaceutical Press, 2002.
  14. Terao T, Hikichi T. Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: The difficulty in differential diagnosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:235–6.

## Termine

## Kongresse · Symposien · Workshops

**19. bis 24. Mai 2007**  
**San Diego, CA (USA)**  
**2007 APA Annual Meeting**  
 Information:  
<http://www.psych.org>

**29. Mai bis 1. Juni 2007**  
**Glasgow (Schottland)**  
**XVI. European Stroke Conference**  
 Information:  
<http://www.eurostroke.eu>

**1. bis 3. Juni 2007**  
**Baden-Baden**  
**123. Wanderversammlung**  
 Information:  
 E-Mail: [info@akmcongress.com](mailto:info@akmcongress.com)  
<http://www.akmcongress.com>

**2. bis 5. Juni 2007**  
**Würzburg**  
**39th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education in conjunction with 1st International Congress on ADHD: from Childhood to Adult Disease**  
 Information:  
 E-Mail: [gerlinde.kerscher@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:gerlinde.kerscher@mail.uni-wuerzburg.de)  
<http://www.danube-wuerzburg.de>  
<http://www.adhd-wuerzburg.de>

**24. bis 25. August 2007**  
**Dortmund/Hemer**  
**9. Dortmund-Hemeraner Fachtagung für Psychiatrie und Psychotherapie**

Information:  
 Medi-Office, Carsten Brall, M.A., Fröschengasse 15, 66111 Saarbrücken  
 E-Mail: [brall@medi-office.de](mailto:brall@medi-office.de)  
<http://www.medi-office.de>

**5. bis 8. September 2007**  
**Greifswald**  
**52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie**  
 Information:  
<http://www.dgmn.de/kongress2007/>

**12. bis 15. September 2007**  
**Berlin**  
**DGN 2007 – 80. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie**  
 Information:  
 E-Mail: [info@akmcongress.com](mailto:info@akmcongress.com)  
[www.dgn2007.de](http://www.dgn2007.de)

**3. bis 6. Oktober 2007**  
**München**  
**25. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie**  
 Information:  
 E-Mail: [agnp2007@agnp.de](mailto:agnp2007@agnp.de)  
<http://www.agnp.de>

**13. bis 17. Oktober 2007**  
**Wien (Österreich)**  
**20<sup>th</sup> ECNP Congress**  
 Information:  
<http://www.ecnp.nl>

**21. bis 24. November 2007**  
**Berlin**  
**DGPPN-Kongress 2007**  
 Information:  
 E-Mail: [dgppn07@cpo-hanser.de](mailto:dgppn07@cpo-hanser.de)  
<http://www.dgppn.de>

**9. bis 13. Dezember 2007**  
**Amsterdam (Niederlande)**  
**17th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders**  
 Information:  
 E-Mail: [berlin@cpo-hanser.de](mailto:berlin@cpo-hanser.de)  
<http://www.parkinson2007.de>

**13. bis 17. Juli 2008**  
**München**  
**XXVI. CINP Congress 50th anniversary of the CINP**  
 Information:  
 E-Mail: [CINP@glasconf.demon.co.uk](mailto:CINP@glasconf.demon.co.uk)  
<http://www.cinp2008.com>

**30. August bis 3. September 2008**  
**Barcelona (Spanien)**  
**21st ECNP Congress**  
 Information:  
 E-Mail: [barcelona2008@ecnp.eu](mailto:barcelona2008@ecnp.eu)  
<http://www.ecnp.eu>

**20. bis 25. September 2008**  
**Prag (Tschechien)**  
**XIV. World Congress of Psychiatry**  
 Information:  
<http://www.wpa-prague2008.cz>

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auf unserer Homepage: <http://www.ppt-online.de>