

Octreotid

Beschreibung:	Synonyme: Octreotidum, Minisomatostatin In der Schweiz als Octreotidacetat im Handel (Sandostatin®) Octreotid ist ein synthetisches langwirkendes Somatostatin-analog. Das zyklische Octapeptid unterscheidet sich von Somatostatin durch den Einbau unphysiologischer d-Aminosäuren an Stelle von l-Aminosäuren und durch einen Aminoalkohol als Rest ¹ . MG 1019,287 ¹ CAS No. 83150-76-9, 79517-01-4 ² ATC-Code H01CB02 ³
Primäre Wirkungen:	Inhibition der Sekretion von Insulin, Glucagon, Gastrin, GH, TSH, und Prolactin und von vasoaktiven intestinalen Peptiden.
Indikationen: (als Antidot)	Hypoglykämie bei schweren Sulfonylharnstoffintoxikationen, nur als Begleitmassnahme zur Verabreichung von Glukose.
Verfügbarkeit:	Regionalzentren (Schweizerische Antidotliste: <i>Zusatzsortiment in Regionalzentren</i>) ab 2005

Physiologie und Pharmakodynamik^{1,4}

Mechanismus der Toxizität der Sulfonylharnstoffe: Überdosierung von Sulfonylharnstoffen bewirkt die Freisetzung von Insulin in den pankreatischen β -Zellen. Durch Bindung an den Sulfonylharnstoffrezeptor 1 (SUR1) kommt es zu einer Blockierung der ATP-abhängigen K^+ -Kanäle und damit zu einer Verhinderung des K^+ -Ausstroms. Dies bewirkt die Depolarisation der Membran der β -Zellen, was durch die Öffnung der spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle zu einer Aktivierung des Calciumeinstroms und damit zur Exozytose der Insulinvesikel führt. Kurzfristig kann der konsekutiven Hypoglykämie durch die Verabreichung von Glucose entgegengewirkt werden, da die Glucose selbst aber wieder eine Freisetzung von Insulin bewirkt kommt es zu einer erneuten Hypoglykämie.

Mechanismus der antidotalen Wirkung: Octreotid kann einer refraktären Hypoglykämie nach Sulfonylharnstoffüberdosierung entgegenwirken, indem es die Freisetzung von Insulin in den β -Zellen verhindert. Octreotid wirkt durch die Bindung an den Somatostatinrezeptor 2 inhibitorisch auf die potentialabhängigen Ca^{2+} -Kanäle und verhindert somit den Calciumeinstrom und schliesslich die Exozytose der Insulinvesikel⁵.

Pharmakokinetik^{3,6}

Absorption	Nach subkutaner Injektion schnelle und vollständige Absorption. C_{max} nach 30 Min.
Verteilungsvolumen	0.027 l/kg
Proteinbindung	65%
Eliminationshalbwertszeit	100 Min.
Metabolismus	Die Metabolisierung erfolgt hepatisch.
Ausscheidung	Es wird geschätzt, dass 30-40% mit den Fäces ausgeschieden wird. Ca. 32% der Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über den Urin.

Anwendung als Antidot

Indikationen

Zur Verhinderung einer Rebound-Hypoglykämie bei schweren Sulfonylharnstoffintoxikationen als Begleitmassnahme zu der Verabreichung von Glucose⁷⁻¹⁰.

Dosierung

- Erwachsene: 50-100 µg s.c. (oder i.v.) alle 6-12h 3 Mal verabreichen^{1,7}
30 ng/kg/min per inf.¹⁰
- Kinder: 25-50 µg s.c. (oder i.v.) alle 6-12h 3 Mal verabreichen^{1,11}
15 ng/kg/min per inf.^{1,11}

Kontraindikationen

bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Octreotid

Schwangerschaft/Stillzeit:

Kategorie B

Unerwünschte Wirkungen (6, 3, 12, 13, 14)

Bei kurzfristiger Anwendung als Antidot bei Sulfonylharnstoffintoxikationen wurden bis jetzt noch keine UAWs beobachtet (Stand März 2004). Trotzdem sind die folgenden UAW möglich, da diese im Rahmen anderer Indikationen schon nach der ersten oder zweiten Applikation beschrieben wurden:

- Schmerzen, Stechen, Brennen, Kribbeln, Rötung, Schwellung an der Einstichstelle
- Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
- Anaphylaktische Reaktion
- Pankreatitis¹⁴
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Flatulenzen, Diarhoe, Steatorrhoe¹²
- •Bradykardie¹³

Zusätzlich bei chronischer Anwendung selten beschrieben^{3,6}:

- Hepatitis, Cholelithiasis, Ileus

- Thrombocytopenie
- Arterielle Hypertension
- EKG: Überleitungsstörungen, unspezifische Repolarisationsstörungen, QT-Verlängerungen, Drehung der Herzachse
- Störung der Glucoseregulation, Hyperthyroidismus, Gynaekomastie, Galactorhoe
- Müdigkeit, Insomnie, Kopfweh, Schwindel
- Angst, Verwirrtheit, Depression
- Vorübergehender Haarausfall
- Flush
- Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schulter- und Beinschmerzen

Interaktionen³

Die gleichzeitige Verabreichung von Octreotid und Bromocriptin erhöht die Verfügbarkeit von Bromocriptin.

Somatostatin-Analoga könnten die metabolische Clearance von Substanzen verringern, die durch Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Octreotid diese Wirkung auch hat, sollten Präparate, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden, und die eine geringe therapeutische Breite haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Octreotid setzt die intestinale Resorption von Ciclosporin herab und verzögert jene von Cimetidin.

Produkte in der Schweiz³

Sandostatin[®] (Novartis Pharma):

Ampullen 5x1ml à 0.05mg/ml	Preis CHF 67.35
Ampullen 5x1ml à 0.1mg/ml	Preis CHF 111.55
Ampullen 5x1ml à 0.5mg/ml	Preis CHF 540.30
Stechampullen 5ml à 0.2mg/ml	Preis CHF 194.00

(Stand 10.10.2003)

Referenzen

1. Dart R.C. (ed.) Medical Toxicology, 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 3rd ed., 2004.
2. Leikin JB, Paloucek FP. Poisoning & Toxicology Handbook, Lexi Comp, Hudson, Ohio, USA, 3rd ed, 2002.
3. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2004, Documed AG, Basel 2004.
4. Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, McGraw Hill, 7 ed, 2002.
5. Moldovan S, Atiya A, Adrian TE, Kleinman RM, Lloyd K, Olthoff K et al. Somatostatin inhibits B-Cell Secretion via a subtype-2 somatostatin receptor in the isolated perfused human pancreas. J Surg Res 1995, 59: 85-90.
6. Hutchinson TA, Shahan DR, Anderson ML (eds.): Drugdex® System. Micromedex Inc., Englewood CO, 2004.
7. Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. Ann Pharmacother 2002, 36: 1727-32, 2002.
8. McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: An antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. Ann Emerg Med 2000, 36: 133-8.
9. Green RS, Palatnick W. Effectiveness of octreotide in a case of refractory sulfonylurea-induced hypoglycemia. J Emerg Med 2003, 25: 283-7.
10. Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. J Clin Endocrinol Metabol 1993, 76: 752-6.
11. Spiller HA. Management of sulfonylurea ingestion. Pediatr Emerg Care 1999, 15: 227-30
12. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Drug Therapie: Octreotide, NEJM, 1996, 334: 246-53.
13. Herrington AM, George KW, Moulds CC. Octreotide-Induced bradycardia. Pharmacotherapy 1998, 18: 413-16.
14. Bodemar G, Hjortswang H. Octreotide-induced pancreatitis: an effect of increased contractility of Oddi sphincter. Lancet 1996, 348: 1668-9.