

# Serotonergt syndrom

## – en særegen legemiddelbivirkning

### TEKST:

Olav Spigset, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim  
E-post: [olav.spigset@legemidler.no](mailto:olav.spigset@legemidler.no)

### SAMMENDRAG

#### HENSIKT

Denne artikkelen gir en oversikt over symptomer ved serotonergt syndrom, hvilke legemidler og legemiddelkombinasjoner som kan utløse et slikt syndrom, og aktuell behandling.

#### MATERIALE OG METODER

Artikkelen er en litteraturgjennomgang som bygger et oppdatert søk i Medline kombinert med forfatterens egen erfaring på området.

#### RESULTATER OG KONKLUSJON

Serotonergt syndrom forårsakes av en overstimulering av serotonin-systemet i hjernen. Syndromet oppstår i all hovedsak når flere legemidler som hver for seg virker ved å øke serotoninaktiviteten i hjernen, kombineres. Syndromet karakteriseres av et spesielt mønster av nevro-muskulære, mentale og autonome symptomer. Alvorlighetsgraden varierer fra udramatisk og ufarlig til livstruende, og dødsfall er beskrevet. Når de utløsende legemidlene seponeres raskt og det gis adekvat symptomatisk behandling, er prognosen god. Tilstanden kan forebygges ved å unngå de legemiddelkombinasjonene der risikoen for å utløse et serotonergt syndrom er høy.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Serotonergt syndrom kan defineres som en tilstand som oppstår når serotonin-nivåene i synapsene – koblingene mellom nerve-cellene – i hjernen blir for høy. Dette kan skje ved bruk av legemidler som hemmer reopptak av serotonin fra synapsene, legemidler som øker utskillelsen av serotonin fra det presynaptiske nevronet og ut i synapsen, og legemidler som hemmer enzymet monoamin oksidase (MAO), som bryter ned serotonin (1–3).

Siden nivåene av serotonin i synapsene må øke betydelig, i størrelsesorden 10–50 ganger, for at syndromet skal oppstå, er det svært uvanlig å utvikle et serotonergt syndrom når de aktuelle legemidlene

### HOVEDBUDSKAP

Et serotonergt syndrom kan oppstå når to legemidler som begge virker ved å øke serotoninaktiviteten i hjernen, kombineres.

Symptomene kommer vanligvis raskt etter behandlingsstart eller doseøkning.

For visse legemiddelkombinasjoner er risikoen for et serotonergt syndrom så høy at samtidig bruk helt bør unngås.

brukes som monoterapi. Ikke engang ved inntak av midlene i overdose, er risikoen spesielt høy. Syndromet sees bare hos rundt 15 prosent av alle som inntar selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) i overdose. I slike tilfeller blir heller ikke symptomene særlig alvorlige. Det er først når man kombinerer to legemidler som virker ved å øke serotonin-nivåene via ulike mekanismer at risikoen blir høy og symptomene alvorlige (1–3).

I dyrestudier er det vist at symptomene blir mer og mer uttalte jo høyere serotonin-konsentrasjon man har i synapsene. Det er således en glidende overgang fra vanlige bivirkninger som forekommer ved bruk av serotoninstimulerende legemidler via et mildt serotonergt syndrom til de mer alvorlige formene. Derfor foretrekker noen å kalle tilstanden for serotonerg toksisitet i stedet for serotonergt syndrom (2). Det er også vist at det er graden av stimulering av en bestemt undertype av serotoninreseptorene, 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoren, som medierer symptomene (1).

Siden et serotonergt syndrom oppstår straks plasmanivåene av det eller de legemidlene som påvirker serotoninfunksjonen har blitt tilstrekkelig høye til å gi serotonerg overstimulering, kommer symptomene vanligvis relativt raskt etter behandlingsstart eller doseøkning. Hos pasienter som utvikler et serotonergt syndrom ved behandling i monoterapi, oppstår symptomene vanligvis i løpet av få dager etter

oppstart eller doseøkning. Ved inntak av et serotonergt middel i overdose, oppstår syndromet i løpet av timer. Når syndromet skyldes en kombinasjon av to legemidler, oppstår det i regelen allerede etter inntak av den eller de første dosene av det midlet som er lagt til.

Formålet med denne artikkelen er å presentere en oversikt over symptomer ved serotonergt syndrom, hvilke legemidler og legemiddelkombinasjoner som kan utløse et slikt syndrom, og hvilken behandling som er aktuell.

### MATERIALE OG METODE

Artikkelen er en litteraturgjennomgang som bygger et oppdatert søk i Medline kombinert med forfatterens egen erfaring på området.

### SYMPTOMER

De vanligste symptomene og kliniske funnene ved serotonergt syndrom presenteres i tabell 1. Den eldste definisjonen av serotonergt syndrom, fra 1991 (4), krevde at man skulle ha 3–4 av disse symptomene, men beskrev ikke nærmere hvilke symptomkombinasjoner dette skulle gjelde. Etter hvert viste det seg at denne definisjonen var for uspesifikk, og man har nå mer og mer gått over til å bruke diagnostiske kriterier som gir langt større diagnostisk treffsikkerhet. Det mest brukte settet med kriterier i dag er «The Hunter Serotonin Toxicity Criteria» (3, 5). Ifølge disse kriteriene er spontant oppstått klonus (en spesiell type rytmiske muskelbevegelser) hos en pasient som har inntatt ett eller flere serotonerge legemidler tilstrekkelig for å stille diagnosen. Diagnosen er også oppfylt hvis pasienten har svært kraftige muskelrefleks-er eller klonus utløst med en reflekshammer, kombinert med autonome symptomer (tabell 1), agitasjon eller tremor.

I de milde tilfellene dominerer gjerne muskelfenomenene, i hovedsak fra under-ekstremitetene. I moderate tilfeller tilkommer autonome symptomer som takykardi, feber og svette. Ved mer alvorlige tilfeller blir muskelsymptomene kraftigere og mer

generaliserte og de mentale symptomene med agitasjon og uro blir også mer fremtredende. Klonus i ankelleddet, enten spontant eller utløst med en reflekshammer, er et nøkkelfenomen. Alvorlige, livstruende tilfeller er karakterisert av kraftig muskelstivhet og ufrivillige muskelbevegelser, høy feber, hyperventilasjon, forvirring og delir. Komplikasjoner som metabolsk acidose, kramper og rabdomyolyse med nyresvikt kan forekomme, trolig som en konsekvens av de ufrivillige muskelbevegelsene og den høye kroppstemperaturen sekundært til dette.

### UTLØSENDE LEGEMIDLER

De viktigste legemidlene som har vært satt i sammenheng med serotonergt syndrom presenteres i tabell 2 (1–3). I tillegg til SSRI og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmerne (SNRI), er også noen trisykliske antidepressiva (TCA) så potente hemmere av serotoninreopptak at de kan utløse et serotonergt syndrom. Dette gjelder i særlig grad klomipramin. For øvrige TCA som er godkjent i Norge i dag, amitriptylin, trimipramin, doksepin og nortriptylin, eksisterer det ikke sikre data, men virkningsprofilen til i alle fall de tre førstnevnte tilsier at risikoen kan være til stede ved kombinasjonsbehandling.

Faren for å utløse et alvorlig serotonergt syndrom er aller størst hvis et SSRI, SNRI eller TCA kombineres med en eldre, uselektiv og irreversibel MAO-hemmer, som fenelzin. Slike midler er ikke godkjent i Norge, men brukes i en viss utstrekning på registreringsfritak (6). Siden midlene hemmer MAO irreversibelt, må det bygges opp tilstrekkelig store mengder nytt MAO for at enzymet igjen skal fungere som vanlig etter avsluttet behandling. Dette tar cirka to uker. Derfor må det gå minst to uker fra en uselektiv og irreversibel MAO-hemmer seponeres til behandling med SSRI, SNRI, eller TCA startes. Ved bytte den andre veien er pausen mellom behandlingene avhengig av halveringstiden til det midlet man avslutter behandlingen med. For de aller fleste SSRI, SNRI, eller TCA betyr dette at en pause på 5–10 dager er tilstrekkelig før man kan starte behandling med en MAO-hemmer, men for fluoksetin, som har en aktiv metabolitt med svært lang halveringstid, bør pausen være 5–6 uker.

Moklobemid hemmer enzymet MAO reversibelt, og dette midlet har derfor langt mindre risiko for serotonergt syndrom enn de irreversible MAO-hemmerne. Likevel anbefales det at heller ikke

**Tabell 1.** Symptomer og funn ved serotonergt syndrom.

Nevromuskulær overaktivitet	Klonus
	Hyperrefleksi
	Nystagmus
	Tremor
	Muskelstivhet
	Myklonus
Overaktivitet i det autonome nervesystemet	Kraftig svette
	Feber
	Takykardi
	Takypne
Endret mental status	Agitasjon
	Forvirring
	Delir

moklobemid kombineres med SSRI, SNRI eller TCA med overveiende serotoninreopptakshemmende effekt.

Antibiotikumet linezolid har MAO-hemmende egenskaper, og kan ses på på tilsvarende måte som moklobemid når det gjelder risikoen for serotonergt syndrom.

MAO-B-hemmere som selegilin og rasagilin, som brukes ved Parkinsons sykdom, hemmer i første rekke nedbrytningen av dopamin (som skjer via MAO-B) og i liten grad nedbrytningen av serotonin (som skjer via MAO-A). Likevel er det rapportert at serotonergt syndrom en sjelden gang kan forekomme når disse midlene gis sammen med en serotoninreopptakshemmer (SSRI, SNRI, TCA med overveiende serotoninreopptakshemmende effekt). Produsentene av selegilin og rasagilin fraråder kombinasjon med disse midlene, men siden dette er vanlige kombinasjoner og syndromet forekommer svært sjelden, burde det være mulig å kombinere midlene med forsiktighet.

Visse opioider er svake reopptakshemmere av serotonin. Dette gjelder i første rekke tramadol, men også til en viss grad petidin. Derfor bør heller ikke disse midlene kombineres med MAO-hemmere. Det finnes noen få rapporter der serotonergt syndrom er beskrevet etter samtidig bruk av tramadol og SSRI eller SNRI. I forhold til alle som bruker slike kombinasjoner, er risikoen imidlertid trolig svært lav. Samtidig bruk av tramadol og paroksetin, fluoksetin eller duloksetin bør uansett frarådes, siden de sistnevnte midlene også hemmer nedbrytningen av tramadol til aktiv metabolitt slik at den smertelindrende effekten reduseres eller oppheves. Ved

**Tabell 2.** Legemidler assosiert med serotonergt syndrom.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)	Citalopram
	Escitalopram
	Fluoksetin
	Fluoksamin
	Paroksetin
	Sertralin
Serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)	Duloksetin
	Venlafaksin
Trisykliske antidepressiva (TCA)	Klomipramin
	Amitriptylin
	Doksepin
	Trimipramin
Irreversible, uselektive MAO-hemmere <sup>1</sup>	Fenelzin
	Isokarboksasid
	Tranylcypromin
Selektive MAO-A-hemmere	Moklobemid
Selektive MAO-B-hemmere	Selegilin Rasagilin
Opioidanalgetika	Tramadol
	Petidin
Sentralstimulerende midler	Amfetamin
	Metylfenidat
Antibiotika	Linezolid
Naturmidler	Johannesurt

<sup>1</sup> Ingen av midlene har markedsføringstillatelse i Norge, men særlig fenelzin brukes en del på godkjenningfritak.

samtidig bruk av tramadol og andre SSRI eller venlafaksin bør oppstart skje med lave doser og doseøkningen bør være langsom og forsiktig. Siden naturlig forekommende opiat, som morfin og kodein, ikke hemmer reopptak av serotonin, er disse midlene uproblematiske i denne sammenheng.

Sentralstimulerende midler som amfetamin og metylfenidat øker frigjøringen av serotonin fra det presynaptiske nevronet og ut i synapsen. Siden denne effekten er relativt svak, vil midlene ikke utløse et serotonergt syndrom når de gis alene, og heller ikke når de kombineres med serotoninreopptakshemmere. Midlene bør imidlertid ikke gis sammen med MAO-hemmere.

Det har vært en viss usikkerhet knyttet til risikoen for serotonergt syndrom ved bruk av triptaner. Triptaner virker ved å stimulere 5-HT<sub>1</sub>-reseptorer og påvirker ikke 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoren. Teoretisk sett skulle der-

for risikoen for serotonergt syndrom være minimal. Likevel har det vært publisert noen rapporter om mulig serotonergt syndrom hos pasienter som har brukt triptaner og SSRI-preparater samtidig. Ut fra dette har legemiddelmyndighetene i en rekke land frarådet kombinasjonen. Nyere detaljerte gjennomganger viser imidlertid at ingen av de rapporterte tilfellene har vært sikre serotonerge syndromer i henhold til oppdaterte diagnosekriterier, og ut fra dette ser det ikke ut til å være noen grunn til å fraråde kombinasjonen triptaner og serotonerge legemidler (3).

Enkelte andre legemidler som litium og buspiron har også en viss direkte eller indirekte serotonerg effekt, men denne er så svak at potensialet for å kunne utløse et serotonergt syndrom trolig ikke er til stede, verken i monoterapi eller i kombinasjoner med andre serotonerge legemidler.

Det er viktig å huske på at ikke bare legemidler, men også naturmidler, kan ha serotoninstimulerende effekter. Det mest sentrale eksempelet i så måte er johannesurt. Den viktigste virkningsmekanismen til johannesurt er å hemme reopptak av serotonin på tilsvarende måte som SSRI gjør. De forholdsreglene som gjelder for SSRI når det gjelder risiko for serotonergt syndrom, er derfor også gyldige for johannesurt.

## BEHANDLING

Ved milde former for serotonergt syndrom er seponering av det eller de utløsende midlene tilstrekkelig. I alvorlige tilfeller er sykehusinnleggelse og behandling av de symptomene som oppstår nødvendig. Dette kan inkludere nedkjøling av pasienten, bruk av perifere nevrologiske blokkere for å gi muskelparalyse, respiratorbehandling, samt behandling av den autonome instabiliteten, for eksempel med blodtrykkssenkende behandling ved høyt blodtrykk. Siden den høye kroppstemperaturen skyldes økt muskelaktivitet og ikke en direkte påvirkning på temperaturreguleringssenteret, har febernedsettende midler ingen effekt. Benzodiazepiner brukes gjerne for å sedere pasienten, noe som er gunstig både med tanke på mentale symptomer som uro og agitasjon, og for å redusere den økte muskelaktiviteten (1, 2).

Et logisk behandlingsalternativ er å gi legemidler som blokkerer 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer. Legemidler som utelukkende blokkerer denne reseptoren er ikke tilgjengelig, men noen legemidler blokkerer 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer som én av flere virknings-

mekanismer. Dette gjelder for eksempel cyproheptadin og klorpromazin. Cyproheptadin er et antihistamin som ble avregistrert i Norge for mange år siden, men som har vært brukt forsøksvis ved alvorlig serotonergt syndrom. Også det antipsykotiske midlet klorpromazin har vært forsøkt, og har den fordelene fremfor cyproheptadin at det kan gis som injeksjon. Begge midlene er i tillegg sederende, noe som kan være en fordel. Nyere antipsykotika som olanzapin blokkerer også 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer og kan dermed teoretisk sett være et alternativ. Det eksisterer imidlertid ikke klinisk dokumentasjon for en eventuell effekt av nyere antipsykotika.

I de fleste tilfellene går symptomene ved et serotonergt syndrom over i løpet av det første døgnet etter at det eller de utløsende midlene er seponert, i alle fall så lenge det ikke har oppstått sekundære komplikasjoner som for eksempel rabdomyolyse eller nyresvikt. Prognosen er god med rask tilfriskning hvis det ikke har oppstått sekundære komplikasjoner.

## KONKLUSJON

Hvordan unngå at en pasient skal rammes av et serotonergt syndrom? For det første er det, som nevnt tidligere, noen legemiddelkombinasjoner som helt bør unngås. I andre tilfeller er det mulig å kombinere to legemidler med forsiktighet selv om risikoen for de mer uskyldige formene for et serotonergt syndrom er noe økt. I slike tilfeller bør legen se til at startdosen av det midlet som skal legges til er lav, at doseøkningen skjer langsomt og at pasienten informeres om å ta kontakt hvis noen av de karakteristiske symptomene skulle oppstå. Siden risikoen for å utvikle et serotonergt syndrom er klart størst i forbindelse med oppstart eller doseøkning, er faren for at syndromet skal utvikles liten hvis pasienten har brukt den aktuelle legemiddelkombinasjon i stabil dosering over lang tid. Det er derfor i all hovedsak i forbindelse med oppstart av legemiddel nummer to i en kontraindisert kombinasjon at apotekpersonalet har en viktig rolle når det gjelder å informere legen. Hvis kombinasjonen derimot allerede har vært brukt over lengre tid uten at det har skapt noen problemer for pasienten, er det trolig ikke noen umiddelbar grunn til å seponere.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

Manuskriptet ble mottatt 20. september 2010 og godkjent 22. desember 2010.

## SUMMARY

### TITLE

Serotonin syndrome – a peculiar adverse drug reaction

### BACKGROUND

This article presents a review of the serotonin syndrome, including its symptoms, the drugs and drug combinations causing the syndrome, and its treatment.

### MATERIAL AND METHODS

This review is based upon an updated Medline search supplemented by the author's experience in the field.

### RESULTS AND CONCLUSION

The serotonin syndrome is caused by excess stimulation of the brain serotonergic system. The syndrome may arise when two drugs that both increase the intrasynaptic serotonin levels, are combined. It is characterized by a specific pattern of neuromuscular, mental and autonomic symptoms. The symptoms may vary from harmless to lifethreatening, and fatalities have been reported. When the offending drugs are stopped immediately and adequate supportive treatment is given, the prognosis is good. The condition can be prevented by avoiding drug combinations for which there is a high risk of causing the syndrome.

## REFERANSER

1. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 587–96.
2. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007; 187: 361–5.
3. Gilman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2009; 50: 246–72.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–13.
5. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635–42.
6. Castberg I, Spigset O. Irreversible, uselektive monoaminoksidasehemmere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 746–8.