

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V01200020

Serotoninsyndrom kort efter påbegyndelse af lavdosismirtazapinbehandling

Malini Sagar¹, Mette Lindelof² & Magnus Spangsberg Boesen^{3, 4}

1) Medicinsk Afdeling, Glostrup Hospital, 2) Neurologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde, 3) Neurologisk Afdeling, Herlev Hospital, 4) Pædiatrisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V01200020

Serotoninsyndrom er en sjælden neuropsykiatrisk tilstand, der skyldes medicin, som forhøjer serotoniniveauet i centralnervesystemet og medfører en overstimulering af serotoninreceptorerne, særligt subtyperne 5-HT_{1A} og 5-HT_{2A} [1, 2]. Typisk er autonome symptomer (svedtendens, hjertebanken og diarré), konfusion og neuromuskulær hyperexcitabilitet (tremor, hyperrefleksi og spontan klonus) [1]. Serotoninsyndrom ses hyppigst, når to eller flere serotonergtvirkende midler kombineres, f.eks. antidepressiva (selektive serotoninoptagelseshæmmere, lithium og tricykliske antidepressiva), medicin mod parkinsonisme (levodopa og monoaminoxidasehæmmere), migrænemedicin (sumatriptan), eller ved misbrug (af amfetamin, ecstasy, kokain og/eller lysergysyrediethylamid) [1].

Behandlingen består i at stoppe med indgift af det udløsende middel og dermed undgå komplikationer som rabdomyolyse, krampeanfald og dissemineret intravaskulær koagulation. Serotoninsyndrom bør ikke forveksles med malignt neuroleptikasyndrom, infektion, metabolisk sygdom og misbrug/abstinenser (Tabel 1) [1].

Mirtazapin er et antidepressivum, som hæmmer de præsynaptiske adrenerge receptorer, hvilket stimulerer serotoninfrigivelse og dermed øger serotoninindholdet i synapserne i hjernen [3].

TABEL 1 / Forskelle mellem serotonin syndrom og malignt neuroleptikasyndrom.

	Serotonin syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom
Udløsende stof	Serotonergtvirkende stof	Dopaminantagonist: antipsykotikum
Tidshorisont	Pludselig debut oftest inden for 24 t. samt hurtig remission ved seponering af serotonergtvirkende stof	Debut over dage-uger og gradvis remission oftest > 10 dage ved seponering af dopaminagonist
Symptom-udvikling	Variierende grader af øget sympatikusaktivitet og neuromuskulær hyperaktivitet som kan progrediere til koma	Bevidsthedsændring → muskelrigiditet → hypertermi → autonom dysfunktion → koma
Neurologiske symptomer	Neuromuskulær hyperaktivitet: tremor, myoklonus, hyperrefleksi, fodklonus	Neuromuskulær hypoaktivitet med parkinsonisme: bradykinesi, blyrørsrigiditet, evt. hviletremor

SYGEHISTORIE

En 67-årig kvinde med depression, forhøjet blodtryk, hyperkolesterolæmi, knogleskørhed og kronisk obstruktiv lungesygdom udviklede tiltagende rysten på hænderne, gangbesvær og initiativløshed inden for et døgn efter påbegyndelse af mirtazapinbehandling (15 mg 1 × dagligt). Det var hendes første depressive episode, og hun havde ikke været i mirtazapinbehandling tidligere. Hun fik i forvejen simvastatin, amlodipin, formoterolinhalationer, kalktilskud og enalapril.

Tre dage efter behandlingens begyndelse blev hun indlagt pga. forværring i form af rysteture, der vanskeliggjorde spising. Hun var afebril og cirkulatorisk stabil, men mimikflad, havde langsomme bevægelser og langsom tale samt depressive vrangforestillinger.

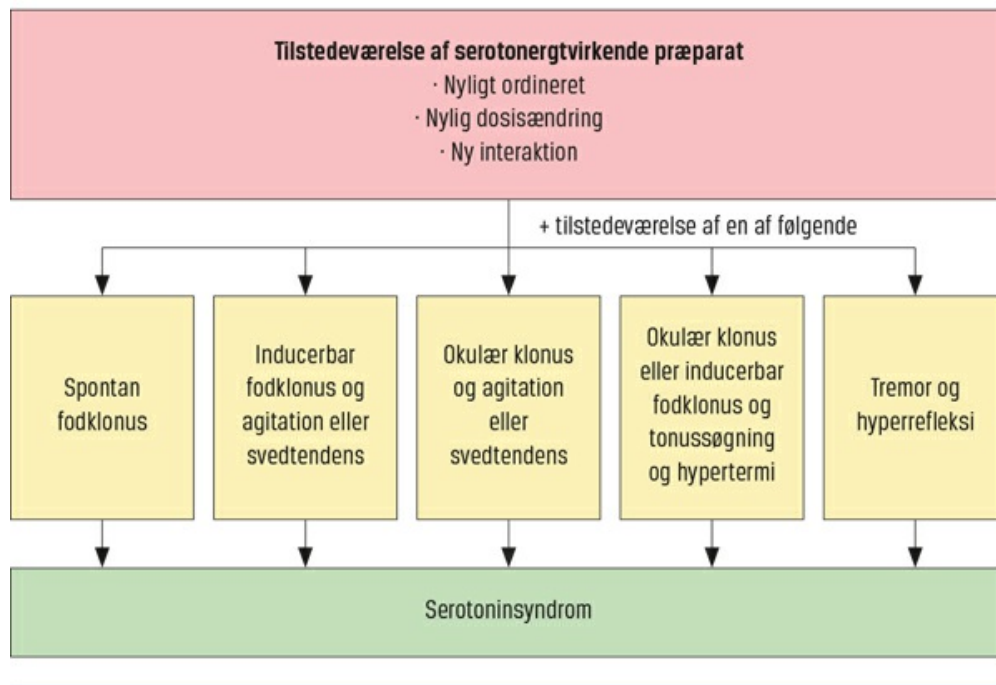
Ved den neurologiske undersøgelse blev der fundet intentionstremor og ataksi som tegn på påvirkning af lillehjernen samt udvidede refleksogene zoner, snout-refleks og Babinskis tåfænomener, som er relateret til påvirkning af de kortikospinale og kortikobulbære baner. Der var normale pupilforhold og fravær af gastrointestinale symptomer. Både CT af hjernen samt blodprøver var normale, fraset nyopstået hyponatriæmi (125 mmol/l) med høj urinosmolalitet og et højt niveau af urinnatrium, hvilket var foreneligt med syndrom af inappropriat antidiuretisk hormone.

På mistanke om serotonin syndrom blev mirtazapin seponeret. En uge senere var patientens neurologiske symptomer forsvundet, og en neurologisk undersøgelse viste normale forhold.

DISKUSSION

De hyppigst benyttede diagnostiske kriterier for serotonin syndrom er Hunterkriterierne (Figur 1), hvor syndromet defineres ved neuromuskulær excitabilitet som følge af et serotonergtvirkende stof. Hunterkriterierne har 84% sensitivitet og 97% specificitet for serotonin syndrom, hvor guldstandard er symptomer på serotonin syndrom inklusive kendt overdosering af et serotonergtvirkende præparat [1].

FIGUR 1 / Hunterkriterierne bruges til at diagnosticering af serotonin syndrom. Bemærk, at serotonin syndrom er karakteriseret ved neuromuskulær hyperexcitabilitet.



Patienten i sygehistorien opfyldte kriterierne, idet hun udviklede tiltagende tremor, hyperrefleksi og ataksi inden for et døgn efter påbegyndelsen af mirtazapinbehandling. Hun havde desuden hyponatriæmi, men de neurologiske symptomer remitterede, før hyponatriæmien blev korrigeret. Hun var afebril, infektionstallene var normale, og hun havde intet misbrug eller abstinenser.

Den kliniske undersøgelse med fund af hyperrefleksi og Babinskis tåfænomen var afgørende for, at der kunne skelnes mellem serotonin syndrom og bivirkninger af mirtazapin som tremor og konfusion [3]. Patientten fik desuden simvastatin og amlodipin, der ligesom mirtazapin metaboliseres via cytochrom P450 3A4-enzymet i leveren og dermed kunne medvirke til udvikling af serotonin syndrom [4]. En søgning i interaktionsdatabasen gav dog ikke resultater angående problematiske interaktioner mellem mirtazapin og patientens øvrige medicin.

Den præcise incidens af serotonin syndrom, som er forårsaget af mirtazapin, kendes ikke [1], men

syndromet ser ud til at forekomme yderst sjældent og er kun kasuistisk beskrevet [5].

Serotoninsyndrom kan opstå ved kombination af flere serotonergtvirkende præparater, men halvdelen af de indberettede tilfælde ses med et serotonergtvirkende præparat i monoterapi, især hvis det har både en muskarin, noradrenerg og serotonerg effekt [2].

Serotoninsyndrom som bivirkning af mirtazapinbehandling blev indberettet til Lægemiddelstyrelsen.

KORRESPONDANCE: *Malini Sagar*. E-mail: malinisagar@gmail.com

ANTAGET: 24. marts 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. maj 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Serotonin syndrome shortly after the administration of low-dose mirtazapine

Malini Sagar, Mette Lindelof & Magnus Spangsberg Boesen:

Ugeskr Læger 2020;182:V01200020

Serotonin syndrome is a rare neuropsychiatric complication caused by serotonergic drugs. Symptoms include confusion, psychosis, tremor, palpitations, hyperthermia, and the neurological examination shows signs of central nervous system deficits. This is a case report of a 67-year-old woman, who developed serotonin syndrome in the form of delusions, tremor, cerebellar ataxia and upper neuron signs one day after administration of low-dose mirtazapine therapy. Complete symptom remission occurred one week after the discontinuation of mirtazapine.

LITTERATUR

1. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC et al. Serotonin Syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019;12:1-14.
2. Culbertson VL, Rahman SE, Boesen GC et al. Implications of off-target serotonergic drug activity: an analysis of serotonin syndrome reports using a systematic bioinformatics approach. *Pharmacotherapy* 2018;38:888-9.
3. Combar. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3260> (27. jun 2019).
4. Elimination og cytokrom P450-systemet. <http://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/315043> (17. jun 2019).
5. Hernández JL, Ramos FJ, Infante J et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:641-3. Literature body