

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220311

Serotoninsyndrom

Poul Videbech

Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger 2022;184:V05220311

HOVEDBUDSKABER

- Serotoninsyndrom medfører neuromuskulær excitabilitet, mentale symptomer og autonom hyperaktivitet.
- Syndromet ses bl.a. ved kombination af flere serotonerge stoffer på samme tid samt ved almindeligt forekommende interaktioner.
- Det er vigtigt at erkende i tidlige stadier, så alvorlig udvikling undgås.

Serotoninsyndromet (SES) skyldes for kraftig aktivitet i det serotonerge system i hjernen og perifert hos patienter, der er i behandling med et eller flere serotonerge medikamenter. Syndromet ses også som komplikation til misbrug af visse centralnervesystem (CNS)-stimulerende stoffer. Det er en potentielt livstruende tilstand, hvor hovedsymptomerne udgør en triade: ændret mental status, neuromuskulær hyperaktivitet og autonom hyperaktivitet.

Syndromet findes i alle grader fra ganske milde tilfælde, der går upågtede hen, til svære livstruende tilstande. Man kender derfor ikke den sande hyppighed af SES, men i et retrospektivt kohortestudie af 15 mio. patienter eksponerede for mindst et serotonergt præparat forekom serotonintoksicitet hos 0,9-2,3 pr. 1.000 eksponerede [1]. Da omkring 8% af befolkningen i Danmark er i behandling med SSRI-præparater, er det formentligt ikke helt sjældent. I 2016 blev der rapporteret over 54.000 tilfælde af SSRI-forgiftning i USA, heraf havde 15% moderat til svær SES, og dødeligheden var 0,2% af de rapporterede tilfælde [2].

SYMPTOMER

Symptomatologien ved SES kan være meget varierende. Diagnosen er udelukkende klinisk, og der findes ingen objektive test, hvormed man kan afgøre tvivlstilfælde. Der er i litteraturen opstillet forskellige diagnostiske kriterier, som diskuteres intenst i forskerkredse, fordi ingen af dem er helt ideelle [3]. En grundigere gennemgang af dette falder uden for denne artikels rammer, men de mest anbefalede kriterier er de såkaldte Hunterkriterier, som muligvis er de mest reliable [4], idet de andre kriterier (f.eks. de såkaldte Sternbackkriterier) kan være positive hos patienter, som ikke har indtaget serotonerge stoffer. Hunterkriterierne er opstillet efter en gennemgang af over 2.000 patienter, som er blevet indlagt efter forgiftning med serotonerge stoffer. Se **Tabel 1** for en oversigt over mulige udløsende stoffer. De klinisk relevante symptomer er opsummeret i **Tabel 2** og **Tabel 3** og optræder hos en patient i behandling med et serotonergt stof, og hvor anamnesen i øvrigt giver mistanke om overaktivitet af serotoninsystemet. Se **Figur 1** for en enkel algoritme, som bestyrker mistanken om SES.

TABEL 1 Eksempler på medicinske præparater og misbrugsstoffer, som kan bidrage til serotonin syndrom.

<i>Antiemetika</i>
Metoclopramid, ondansetron ^a
<i>Antimigrænemidler og antiepileptika</i>
Triptaner ^a , ergotalkaloider, carbamazepin, valproat
<i>Antidepressiva og stemningsstabiliserende medicin</i>
Buspiron, lithium, MAO-hæmmere, SSRI, vortioxetin, TCA, perikonpræparater
<i>Antipsykotika^a</i>
Clozapin, ziprasidon, risperidon, sertindol, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, quetiapin, lurasidon
<i>Analgetika</i>
Fentanyl, pethidin, tramadol
<i>Antiparkinsonmedicin</i>
MAO-B-hæmmere, benserazid/levodopa, carbidopa/levodopa
<i>Centralstimulerende præparater</i>
Dextroamfetamin, metamfetamin
<i>Andre præparater</i>
Dextromethorphan, tryptophan, 5-hydroxytryptophan, linezolid, isoniazid
<i>Misbrugsstoffer</i>
Ecstasy (MDMA), LSD, kokain samt en lang række nyere hallucinogene stoffer [13]

MAO = monoaminoxidase; MDMA = methylenedioxy-met-amfetamin;
TCA = tricykliske antidepressiva.

a) Nævnt for fuldstændighedens skyld, men det er omdiskuteret i litteraturen, om de kan medføre serotonin syndrom [3].

TABEL 2 Symptomer på serotonin syndrom.

Neuromuskulære symptomer

Myoklonus
Okulær klonus
Hyperrefleksi
Ataksi
Positiv Babinskis refleks
Rigiditet
Tonisk-kloniske kramper^a

Mental status

Agitation og rastløshed
Desorientering, delirium^a
Maniske symptomer
Hallucinationer

Autonom dysfunktion

Diaforese
Diarré
Feber > 38°C
Takykardi
Svingende blodtryk
Mydriasis, evt. lysstive pupiller

Andre symptomer

Dissemineret intravaskulær koagulation^a
Rabdomyolyse^a
Multiorgansvigt^a

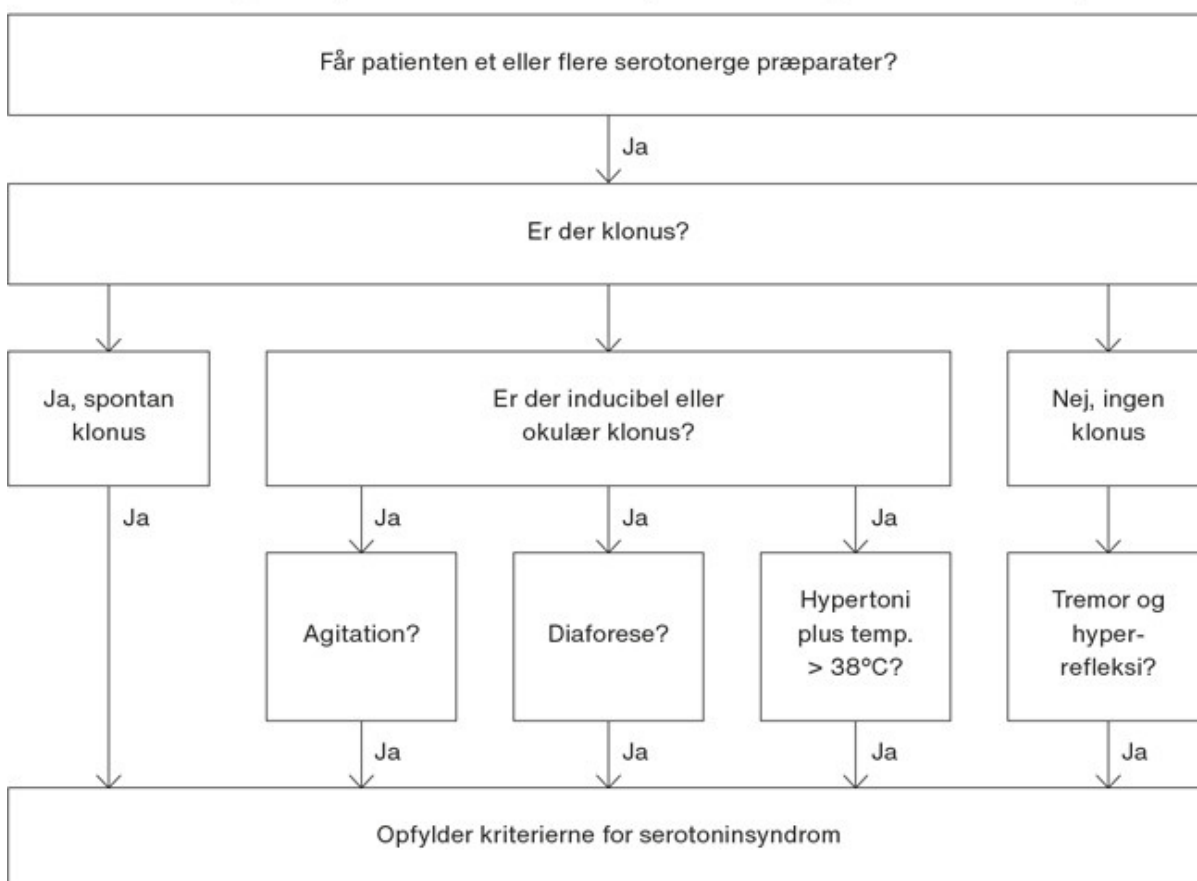
a) Til stede i meget svære tilfælde.

TABEL 3 Symptomerne rangordnet efter serotonerg aktivitet. Modificeret efter [3].

Serotonerg aktivitet	CNS-excitation	Mental status	Autonom excitation	Typiske tilfælde
Svær: 10-100 x forøget	Rigiditet, respirationssvigt	Koma, konfusion	Svær hypertermi	SSRI, TCA, MAO-hæmmere
Moderat: 5-10 x forøget	Okulær klonus, myoklonier, tremor	Agitation	Mydriasis, flushing, diaforese, feber < 38,5 °C	SSRI- overdosis
Mild: 3-5 x forøget	Inducerbar klonus, hyperrefleksi	Angst	Hypertension, takykardi	Ecstasy- misbrug
Bivirkninger: < 3 x forøget	Kraftige reflekser, muskelfascikulationer	Søvnløshed	Kvalme, diarré	SSRI: tera- peutisk brug

CNS = centralnervesystemet; MAO = monoaminoxidase; TCA = tricykliske antidepressiva.

FIGUR 1 Enkel algoritme (efter Hunterkriterierne) til at stille diagnosen serotonininsyndrom.



For at stille diagnosen skal følgende bekræftes: 1) Patienten er i behandling med et præparat, der kan give serotonerge bivirkninger. 2) Serotonerge bivirkninger kan ses ved overdosis af dette stof.

Det er også vigtigt for klinikerne at gøre sig klart, om der er en aktuel anledning til at syndromet opstår. Hvis en patient f.eks. har været i behandling med serotonerge stoffer i lang tid uden problemer og pludselig udvikler symptomer, uden at dosis er ændret, eller der er tillagt andre præparater, skal man lede efter andre årsager til

symptomerne. Symptomerne opstår typisk akut. I 30% vil symptomerne opstå indenfor en time efter en præcipiterende hændelse (f.eks. dosisøgning), og hos 60% opstår symptomerne indenfor seks timer [5].

Den neuromuskulære hyperaktivitet er meget karakteristisk og vil ofte være første symptom, hvis SES er under udvikling. Det kan f.eks. vise sig som rytmiske kontraktioner af grupper af muskelfibre typisk beliggende i store muskelgrupper i underekstremiteterne. Hvis sådanne ryk iagttages hos en patient, som er i behandling med f.eks. en SSRI, bør man overveje, om det drejer sig om begyndende SES. Desuden kan der ses okulær klonus, dvs. horisontale øjenbevægelser pga. trækninger i øjenmusklerne. Trækningerne kan være spontane og ufrivillige eller provokerede af voluntære øjenbevægelser. Tremor, ataksi og positiv Babinskis refleks kan forekomme. Ved sværere tilfælde sveder patienten og får temperaturstigning associeret med svære muskulære symptomer. Denne tilstand kan bl.a. pga. rbdomyolyse ende med dissemineret intravaskulær koagulation og multiorgansvigt.

Den ændrede mentale status viser sig ved tiltagende desorientering, angst og agitation. Hallucinationer og delirøse tilstande kan forekomme. Det autonome nervesystem udviser overaktivitet i form af mydriasis, diaforese, takykardi, hypertermi, hypertension, kvalme, opkastning og diarré. I milde tilfælde har patienten ikke temperaturforhøjelse, men kun svage neuromuskulære symptomer. I moderate tilfælde tilkommer der desuden feber, agitation, muskelfascikulationer og evt. okulær klonus. Fascikulationerne starter i de største muskelgrupper dvs. i underekstremiteterne. I svære tilfælde er alle symptomerne til stede samt lysstive pupiller, høj feber, rbdomyolyse, metabolisk acidose, nyre- og respirationssvigt, delirium samt evt. koma (Tabel 2).

Der er ingen laboratorieprøver, der kan anvendes til at stille diagnosen med, men relevante prøver bør tages afhængigt af det kliniske billede og mistanke om rbdomyolyse og organsvigt. Dvs. kreatinkinase, levertal og nyretal samt bikarbonat. Desuden tages ekg for at udelukke effekt på hjertet af evt. overdosering med f.eks. SSRI.

Grundig medicinanamnese er vigtigt, idet man registrer både receptpligtig medicin, håndkøbsmedicin, naturmedicin samt misbrugsstoffer. Desuden kortlægges evt. forsøg på selvmedicinering eller -forgiftning evt. i selvmordsøjemed.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Man skal være opmærksom på muligheden for intrakranielle infektioner (encefalitis, meningitis), men ved disse tilstande vil man typisk ikke se neuromuskulær excitation. Forgiftning med antikolinerge præparater evt. for at opnå en rus kan medføre et antikolinergt delirium, hvor der udover desorientering vil være mydriasis, tør hud og slimhinder samt ophævede tarmlyde. Der vil ikke ses neuromuskulær aktivering, omend der ved forgiftninger med visse antikolinerge stoffer i passende doser kan ses grand mal-anfald. Ved forgiftninger med sympatomimetika vil der være hurtig hjerteaktion, store pupiller og sved, men heller ikke neuromuskulær excitation.

En svær differentialdiagnose kan være det sjældne malignt neuroleptikasyndrom (MNS), som er en idiopatisk reaktion på antipsykotika i modsætning til SES, som er en forgiftning. Ved MNS ses meget høj feber ($\geq 41^\circ\text{C}$), blyrørsrigiditet og bradyrefleksi samt andre ekstrapyramidale symptomer. De to syndromer kan være svære at skelne fra hinanden, medmindre medicinanamnesen er meget klar. MNS udvikler sig typisk gradvist hos en person, som gennem længere tid har været i antipsykotisk behandling, mens SES kommer hurtigt, typisk i forbindelse med medicinændringer af serotonerge præparater [5, 6]. MNS kan dog også udløses hurtigt ved pludselig brug af større doser antipsykotika, især ved i.m. indgift.

En sjælden differentialdiagnose vil være nonkonvulsiv status epilepticus, men eeg vil oftest sikre diagnosen, og

tilstanden bedres som regel hurtigt ved brug af benzodiazepin. Malign hypertermi (efter visse former for narkose) og hedeslag er også mulige differentialdiagnoser, men her vil anamnesen være forskellig fra SES.

Endelig skal nævnes, at seponeringssymptomer på SSRI kan fejltolkes som SES, men nøje anamnese kan afklare tilfældet [7].

ÅRSAGER

Symptomerne fremkaldes af serotonerge præparater og ses ved overstimulation af serotoninreceptorerne særligt af typen 5-HT₂ [8]. Dette kan ske ved, at serotoninproduktionen øges, ved at nedbrydningen hæmmes, eller ved at frigivelse af serotonin fremmes, eller at genoptagelsen fra synapsekløften hæmmes. De mest alvorlige tilfælde ses, hvor flere af disse mekanismer er aktiveret på samme tid. I CNS modulerer serotonin systemet bl.a. kognitionen, stemningslejet og temperaturregulationen. Perifert er serotonin betydningsfuldt for gastrointestinal motilitet, uteruskontraktioner, vasokonstriktion og bronkokonstriktion [8, 9]. Endelig regulerer serotonin blodpladernes funktion og kan således give forlænget blødningstid.

SES kan ses iatrogen, hvor lægen enten bruger for store doser af f.eks. et SSRI, eller hvor flere serotonerge stoffer kombineres. Syndromet kan specielt fremkaldes ved kombination af SSRI med andre psykofarmaka som lithium eller centralstimulerende midler (f.eks. visse medikamenter til behandling af ADHD) eller somatisk medicin (Tabel 1). Patienten kan også selv uforvarende komme til at kombinere serotonerge stoffer. Det kan f.eks. ske, hvis patienter, som er i SSRI-behandling, indtager håndkøbsperikonpræparater (de såkaldte grønne lykkepiller). Disse har også en antidepressiv effekt, fordi de er SSRI. Da perikon er naturmedicin, forestiller mange patienter sig imidlertid ikke, at kombinationen kan være problematisk. En sjælden, men meget vigtig interaktion ses ved brug af isocarboxazid sammen med serotonerge farmaka, idet den irreversible hæmning af monoaminoxidasen varer ved i flere uger efter seponering, hvorfor start af behandling med f.eks. SSRI skal ske tidsforskudt.

Nogle patienter er meget følsomme for aktivering af det serotonerge system og kan udvikle symptomer selv ved anbefalede doser SSRI. Dette kan skyldes en farmakokinetisk eller -dynamisk effekt (f.eks. hos slow metabolizers), men kan også ses ved visse neurologiske sygdomme [10]. Der er ikke beskrevet en særlig alders- eller kønsfordeling af SES-tilfældene, som kan forekomme i alle aldersgrupper. Hyppigt optræder symptomerne pga. af uventede interaktioner. F.eks. er tramadol også serotonergt, og erythromycin er en effektiv hæmmer af CYP3A4-enzym systemet, som bl.a. nedbryder et almindeligt brugt stof som sertralin. Det betyder, at patienter i stabil og ellers uproblematisk behandling med et SSRI pludselig kan udvikle symptomer på SES, hvis de får brug for f.eks. smertestillende medicin eller visse typer antibiotika.

Det er omdiskuteret, om triptaner og atypiske antipsykotika kan give SES [3, 11, 12]. I dyremodeller er risperidon – i modsætning til haloperidol – således vist at kunne mindske dødeligheden ved SES [12]. Denne effekt skyldes formentlig den 5HT-2A-blokerende evne, som risperidon har, og som haloperidol mangler.

Brug af ecstasy (MDMA) og en række andre misbrugsstoffer som f.eks. LSD og nyere illegale stoffer (f.eks. 25I-NBOMe kaldet »N-bomb«) [13] kan også medføre SES og en række andre potentielt fatale symptomer som hypertermi [14], blødningsforstyrrelser, status epilepticus og lever- og nyresvigt [13].

Endelig kan SES ses ved accidentielle eller intentionelle selvforgiftninger med antidepressiv medicin.

BEHANDLING

Det er vigtigt at være opmærksom på muligheden for et SES hos de af ens patienter, der er i behandling med

serotonerge stoffer. Syndromet udvikler sig over få timer, og de første tegn vil typisk være muskelfascikulationer eller myoklonus. Identificeres det hurtigt, kan det som regel undgås, at tilstanden udvikler sig videre. Første trin i behandlingen er derfor at identificere det eller de stoffer, der forårsagede tilstanden. Som nævnt kan SES ses hos patienter, der er i behandling med anbefalede doser SSRI, og hvor man er sikker på, at der ikke foreligger interaktioner eller lignende. I sådanne tilfælde vil tilstanden oftest gå i ro ved seponering eller dosisreduktion af SSRI, og prognosen er god. Alternativt kan man omlægge SSRI-behandlingen til et mere noradrenergt præparat som f.eks. nortriptylin, hvilket dog kræver særlig erfaring med de tricykliske antidepressiva pga. disses snævre terapeutiske interval.

I sværere tilfælde indlægges patienten, og serotonerge stoffer saneres. Uro kan evt. behandles med benzodiazepiner. I de sværeste, men meget sjældne, tilfælde, som kan være livstruende, er der behov for behandling på intensivafdeling, hvor patienten sederes, muskelrelakseres og intuberes [15]. Samtidig er det vigtigt at sørge for sufficient afkøling af patienten. Dels for at modvirke hypertermiske skader, dels fordi det er vist i forsøgsdyr, at dette vil mindske den serotonerge aktivitet i hjernen [16]. Den medicinske behandling består af benzodiazepiner til sedation af patienten. Nogle steder i verden har man forsøgt sig med serotoninantagonister som cyproheptadin (ikke tilgængeligt i Danmark) eller chlorpromazin, som bl.a. blokerer 5-HT₂-receptoren [15, 17]. Evidensen for denne behandling er imidlertid sparsom.

Korrespondance Poul Videbech. E-mail: videbech@dadlnet.dk

Antaget 25. oktober 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. december 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05220311

SUMMARY

Serotonin syndrome

Poul Videbech

2022;184:V05220311

The serotonin syndrome is a toxic reaction to increased serotonergic activity in the brain and in the periphery with symptoms from the following domains: neuromuscular excitability, altered mental status and autonomic hyperactivity. The syndrome is seen in cases of overdose of SSRIs or if several different serotonergic drugs either intentionally or accidentally are combined at the same time. It is important to recognise the syndrome in the early stages, so serious possibly lethal development can be avoided, as argued in this review.

REFERENCER

1. Nguyen CT, Xie L, Alley S et al. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: a retrospective study utilizing two large US claims databases. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017;19(6):17m02200.
2. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA et al. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2018 ;56(12):1213-1415.
3. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila).* 2022;60(2):143-158.

4. 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(9):635-42.
5. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):201-9.
6. Katus LE, Frucht SJ. Management of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(9):39.
7. Lundsgaard CC, Videbech P. Ophør med antidepressiva givet mod depression. *Ugeskr Læger*. 2020;182:V06200457.
8. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:205-214.
9. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60:355-366.
10. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res*. 2019;12:1178646919873925.
11. Isbister GK, Downes F, Whyte IM. Olanzapine and serotonin toxicity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(2):241-2.
12. Nisijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(1):9-14.
13. Schifano F, Chiappini S, Miuli A et al. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: a systematic review. *Exp Neurol*. 2021 May;339:113638.
14. Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth*. 2006;96(6):678-85.
15. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*. 1999;13(1):100-9.
16. Krishnamoorthy S, Ma Z, Zhang G et al. Involvement of 5-HT_{2A} receptors in the serotonin (5-HT) syndrome caused by excessive 5-HT efflux in rat brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107:830-841.
17. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):587-96.