

## Serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom is een ernstige, potentieel levensbedreigende bijwerking van stoffen met een serotonerge werking. De symptomen kunnen worden verdeeld in drie clusters [1,2]:

1. autonome instabiliteit:  
hyperthermie, zweten, tachycardie, bloeddrukwisselingen, verwijde pupillen, tachypnoe, misselijkheid, braken, diarree, urine-incontinentie
2. bewustzijnsstoornissen:  
verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties, agitatie, angst, somnolentie, coma
3. neuromusculaire symptomen:  
myoclonus, tremoren, bewegingsonrust, rigiditeit, trismus (kaakkramp), hyperreflexie, ataxie

De diagnose wordt gebaseerd op het klinische beeld, in samenhang met blootstelling aan serotonerge middelen en uitsluiting van andere oorzaken. Laboratoriumonderzoeken kunnen niet als diagnosticum worden ingezet, omdat alleen specifieke afwijkingen gevonden kunnen worden [1]. Het beeld is niet gemakkelijk te herkennen, omdat het veel lijkt op het maligne neurolepticumsyndroom en op delier van andere oorsprong [2]. Recent is een nieuw algoritme voorgesteld voor de diagnose van het serotoninesyndroom. Is een serotonerge stof in de vijf weken voorafgaand aan de symptomen gebruikt en is een van de volgende symptomen aanwezig, dan moet uitgegaan worden van een serotoninesyndroom:

- tremor in combinatie met hyperreflexie
- spontane spierclonus
- spierrigiditeit in combinatie met lichaamstemperatuur >38°C en oculaire clonus of opwekbare spierclonus
- oculaire spierclonus in combinatie met agitatie of zweten
- opwekbare spierclonus in combinatie met agitatie of zweten [10]

Tremor en spierclonus kunnen worden gemaskeerd door spierrigiditeit.

De latentietijd, na start of verhoging van een serotonerge stof, varieert van uren tot enkele dagen [1].

### Mechanisme

Serotonine of 5-hydroxytryptamine (5-HT) is een derivaat van L-tryptofaan. Serotonine speelt in de hersenen zowel een rol in aspecten van gedrag en aandacht als een directe rol op de hypothalamus om de lichaamstemperatuur te verlagen.

Serotonine bevindt zich vooral buiten het centrale zenuwstelsel. Het heeft een regulerende werking op de darmmotiliteit, bloeddruk en bloedstolling.

Vanuit de synapsspleet wordt serotonine heropgenomen in de presynaptische cel, waar het opnieuw opgeslagen kan worden in granules of kan worden gemetaboliseerd door monoamine oxidase (MAO).

Het serotoninesyndroom zou, volgens een hypothese, veroorzaakt worden door een overmatige stimulatie van de 5-HT<sub>1A</sub> receptor en mogelijk de 5-HT<sub>2</sub> receptor. Andere stoffen (dopamine, catecholamines, tryptamine) zouden echter eveneens een rol kunnen spelen.

Overstimulatie van de 5-HT<sub>1A</sub> receptor kan op verschillende manieren plaatsvinden:

- verhoogde aanwezigheid van serotonine-precursors of serotoninereceptor-agonisten (lithium, L-dopa, trazodon en buspiron)
- verhoogde afgifte van serotonine (cocaine, ecstasy, fenfluramine)
- verlaagde heropname van serotonine (SSRI's, TCA's, trazodon, venlafaxine)
- verlaagde afbraak van serotonine (MAO-remmers, selegiline)
- een combinatie van deze factoren (bij interacties tussen geneesmiddelen) [1,3]

## Oorzaken

Medicijnen waarvan beschreven/bekend is dat het serotoninesyndroom kan optreden:

- buspiron [4]
- L-tryptofaan [2]
- lithium [2]
- non-selectieve MAO-remmer [2]
- mirtazapine [5]
- moclobemide [1,4]
- SSRI's [1,4,6,7]: citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline
- sumatriptan [1]
- TCA's [1,4,8]: amitriptyline, clomipramine
- venlafaxine [1]

Combinaties van medicijnen die bekend staan om een verhoogde kans op het serotoninesyndroom [1]:

- SSRI's met L-tryptofaan, MAO-remmers, TCA's, tramadol, trazodon en selegiline
- MAO-remmers met L-tryptofaan, TCA's, ecstasy, dextromethorphan[9]
- TCA's met trazodon en venlafaxine
- Reversibele MAO-remmers (zoals moclobemide) met venlafaxine, TCA's, SSRI's
- Tryptanen en tramadol

## Differentiële diagnostiek

De differentiële diagnostiek van het serotoninesyndroom omvat het maligne neuroleptisch syndroom, delier van andere oorsprong, sepsis, stiff-man syndroom en intoxicaties (sympathicomimetica of anticholinergica) [1,2].

## Behandeling

De behandeling bestaat allereerst uit het staken van de betreffende medicatie in combinatie met bewaking van de vitale functies. Meestal nemen de symptomen af naarmate de serotonerge stoffen worden uitgescheiden. Als de symptomen ernstig zijn, kan opname op een intensive-care afdeling en behandeling (bestaande uit sedatie, externe koeling, hydratatie en/of spierverslapping) noodzakelijk zijn. Medicamenteuze behandeling kan bestaan uit benzodiazepines en niet-specifieke serotoninereceptor-antagonisten, zoals chloorpromazine, cyproheptadine, methysergide en propranolol [1,2].

## Literatuur

1. Mason PJ, Victor A, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79(4):201-9.
2. Moleman P. *Praktische Psychofarmacologie*. Derde herziene ed. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998.
3. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. Tweede editie. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
4. Dukes MNG; Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs*. 14e editie. Amsterdam: Elsevier; 2000.
5. Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, Rebollo M, Gonzalez-Macias J. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002;36(4):641-3.
6. Voirol P, Hodel PF, Zullino D, Baumann P. Serotonin syndrome after small doses of citalopram or sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(6):713-4.
7. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999;33(4):457-9.
8. Rosebush PI, Margetts P, Mazurek MF. Serotonin syndrome as a result of clomipramine monotherapy. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):285-7.
9. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995;45(2):219-23.
10. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Eng J Med* 2005;352:1112-20.