

Serotonin-Syndrom bei Mirtazapin-Monotherapie

Raffaella Bertoli^a, Mara Tosi^b, Gianluca Vanini^b, Pia Caduff^c, Andreas Cerny^{a, b}

^a Centro Regionale di Farmacovigilanza, Lugano

^b Ospedale Regionale di Lugano, Medicina, Sede Civico, Lugano

^c Nationales Pharmakovigilanz-Zentrum, Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

Serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy

Summary

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening disorder of excessive serotonergic activity. Serotonin syndrome presents as a triad of altered mental status, neuromuscular abnormalities, and autonomic dysfunction. All drugs that directly or indirectly increase central serotonin neurotransmission at postsynaptic 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors can cause serotonin syndrome. It occurs most frequently when two serotonergic agents are given in combination, or when the dose of the serotonergic agent is increased. There are also reports where a single agent was used. We present a case of a 75 year-old woman, who was started on 15 mg mirtazapine for depression. After 36 hours she developed agitation, disorientation accompanied by a confusional state. SS was suspected. Withdrawal of mirtazapine resulted in clinical resolution within 24 hours. This is a report of serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. It is vital that clinicians are aware of the potential for serotonin syndrome when serotonergic agents are prescribed and that they recognise it and discontinue the causal agent.

Fallbeschreibung

Eine 75jährige Patientin wurde zur operativen Entfernung eines nichtmetastasierenden Mammakarzinoms hospitalisiert. Während desselben Spitalaufenthaltes erfolgte ebenfalls die Stabilisation einer traumatischen Fraktur des dritten Lendenwirbelkörpers. Der Verlauf komplizierte sich durch eine Infektion der chirurgischen Wunde mit *Staphylococcus aureus*. Die Patientin wurde zuerst mit Vancomycin und Ceftazidim behandelt, später erhielt sie zusätzlich Flucloxacillin, worauf sich ihr Zustand deutlich verbesserte und sie auf die medizinische Abteilung verlegt werden konnte.

Dort präsentierte sich die Patientin gut orientiert, fieberfrei und ohne sensomotorische Ausfälle. Die Muskeleigenreflexe waren bis auf eine beidseitige Hyporeflexie der Achillessehnenreflexe normal, Atemfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz ebenfalls, der Herz- und Gefässstatus unauffällig. Auskultatorisch wurde eine Dämpfung im Basalbereich beider Lungen bemerkt, und das Thoraxröntgenbild zeigte beidseits Pleuraergüsse. Das EKG war normal, die Lendenwunde bei der Palpation schmerzhaft, gerötet, und eitriges Sekret trat aus.

Im Labor fanden sich eine Hypokaliämie, eine Hypomagnesiämie, eine Hypoalbuminämie, eine Erhöhung der Leberwerte sowie ein tiefer Spon-tanquack.

Nach der Korrektur der Elektrolytstörung verbesserte sich der Zustand der Patientin, und die Analgesie mittels Morphin konnte reduziert werden. Nach einem psychiatrischen Konsilium wurde eine antidepressive Therapie mit 15 mg Mirtazapin begonnen.

Innerhalb von 36 Stunden nach dem Therapiebeginn wurde die Patientin hyperkinetisch, desorientiert und hochfebril. Wegen der aufgetretenen Nackensteifigkeit und Hyperreflexie musste sie daher mit Verdacht auf eine Meningoenzephalitis auf die Intensivpflegestation verlegt werden. Das Schädel-CT, mit und ohne Kontrastmittelgabe, war unauffällig, die Kernspintomographie der Lumbalregion zeigte eine diffuse Aufnahme von Kontrastmittel im Bereich des Conus medullaris, die auf einen entzündlichen Prozess hinwies.

Die Liquoruntersuchung (inklusive Bakteriologie, HSV- und VZV-Serologie) und die Blutkulturen ergaben keinen pathologischen Befund. Die parenterale antibiotische Therapie wurde auf Ciprofloxacin und Rifampicin per os umgestellt und das Mirtazapin abgesetzt. Der Verlauf der nächsten 24 Stunden war sehr erfreulich, der Allgemeinzustand verbesserte sich deutlich, und die neurologischen Symptome bildeten sich vollständig zurück.

Der Verwirrheitszustand mit Hyperkinesie, Meningismus, Hyperreflexie und Fieber wurde nach Ausschluss einer organischen Ätiologie als durch Mirtazapin verursachtes Serotonin-Syndrom interpretiert.

Diskussion

Das Serotonin-Syndrom manifestiert sich üblicherweise nach der Dosiserhöhung einer serotoninergen Substanz oder durch die Kombination mehrerer serotoninergere Stoffe. Es sind jedoch auch einzelne Fälle in Zusammenhang mit einer Monotherapie [1, 4] bekannt.

Spezifische Laboruntersuchungen zur Diagnose stehen nicht zur Verfügung, es handelt sich in der Regel um eine Ausschlussdiagnose. Differential-

diagnostisch müssen andere Ursachen wie eine Enzephalitis oder ein malignes neuroleptisches Syndrom in Betracht gezogen werden. Eine Messung der Plasmakonzentrationen der involvierten serotoninerger Substanzen ist nur bedingt aussagekräftig, da sich diese meist im Normbereich bewegen und toxische Werte eine zwingende Voraussetzung zur Entstehung des Syndroms darstellen.

Für eine zuverlässige Diagnose eines Serotonin-Syndroms sind mindestens drei der folgenden Symptome erforderlich, die zeitlich mit der Dosiserhöhung eines entsprechenden Medikamentes, mit der Kombination mit weiteren, ähnlichen Stoffen oder mit dem Neubeginn einer Therapie mit einer serotoninerger Substanz [1] assoziiert sind:

- 1) Verhaltens- oder Bewusstseinsveränderungen: Agitation, Bewusstseinsstrübung, Koma, Hypomanie, Verwirrtheit.
- 2) Neuromuskuläre Symptome: Koordinationsstörungen, Ataxie, Myoklonus, Reflexsteigerung, Tremor.
- 3) Autonome Symptome: Durchfall, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Tachykardie, Hypertension, Mydriase, Erbrechen.

Jede serotoninerge Substanz sowie jede Kombination solcher Stoffe, die eine Erhöhung der Serotoninaktivität bewirkt, kann ein Serotonin-Syndrom verursachen.

Folgende Mechanismen können zu einer Erhöhung der Serotoninkonzentration führen:

- verstärkte Serotoninsynthese (L-Tryptophan);
- erhöhte Serotoninfreisetzung (Amphetamin, Kokain);
- verminderter Serotoninabbau (MAO-Hemmer);
- Hemmung der Serotoninwiederaufnahme (trizyklische Antidepressiva, SSRI, SNRI, Dextromethorphan, Opioide, Tramadol);
- Einsatz von Serotoninrezeptoragonisten (Sumatriptan, LSD, Dihydroergotamin, Lithium) oder von
- Dopaminagonisten (Amantadin, Bromocriptin, Bupropion).

Neben pharmakodynamischen Wechselwirkungen spielen auch pharmakokinetische Interaktionen eine Rolle. Pharmaka, Phytotherapeutika oder Nahrungsmittel, die den Metabolismus oder die Elimination von serotoninerger Substanzen einschränken, bewirken eine Erhöhung der Serotoninkonzentration. In bezug auf Mirtazapin ist besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Zytochrome P450 2D6, 3A4 und 1A2 hemmen, Vorsicht geboten, da diese drei Zytochrome für den Metabolismus von Mirtazapin verantwortlich sind.

Generell manifestieren sich die Symptome innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Therapieänderung, das Syndrom kann aber auch erst

nach 24 Stunden auftreten [2, 4] und klingt meistens innerhalb von 24 Stunden nach dem Absetzen des Auslösers ab.

Brown et al. [3] vermuten, dass Patienten mit eingeschränkter Endothelialfunktion (z.B. Hypertension und Arteriosklerose) besonders für ein Serotonin-Syndrom prädisponiert sind, da sie eine verminderte Stickoxidkapazität aufweisen. Stickoxid wird als Hauptfaktor für die Modulation von Serotonin angesehen, indem es dessen Aktivität sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn inhibieren kann.

In der Literatur sind mehrere Fälle von Serotonin-Syndromen durch Mirtazapin [5–11] dokumentiert, darunter auch zwei in Zusammenhang mit einer Monotherapie [6, 8].

Dank dem schweizerischen Spontanmeldesystem sind in der Datenbank von Swissmedic zwei weitere Vorkommen von durch Mirtazapin verursachten Serotonin-Syndromen zu finden. In einem Fall handelt es sich um eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Mirtazapin und Tramadol. Der zweite Fall beschreibt sowohl eine pharmakokinetische (CYP 450) als auch eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Mirtazapin und Venlafaxin.

In der Nebenwirkungsdatenbank der WHO, zu der momentan 72 Länder beitragen und die über drei Millionen Meldungen umfasst, fanden sich Ende April 2004 insgesamt 4438 Meldungen zu Mirtazapin, darunter 25 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die als Serotonin-Syndrom kodiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass weitere Fälle nicht erfasst sind, falls diese unter den einzelnen Symptomen und nicht als Syndrom in die Datenbank aufgenommen wurden [12]. Spontanmeldesysteme erlauben keine Inzidenzberechnungen von UAW, einerseits wegen der grossen Zahl nicht gemeldeter Fälle, andererseits weil die Exposition in der Population meist nicht bekannt ist und somit ein Nenner fehlt. Meldungen zum Serotonin-Syndrom finden sich in der WHO-Datenbank unter allen Antidepressiva, die zurzeit auf dem Schweizer Markt erhältlich sind. Aufgrund der vorliegenden Spontanmeldungen kann kein Unterschied zwischen den verschiedenen Substanzen in bezug auf die Häufigkeit des Auftretens eines Serotonin-Syndroms festgestellt werden.

Infolge des unmittelbaren zeitlichen Zusammenhangs, des Ausschlusses anderer möglicher Ursachen und der Erholung nach Therapieabbruch, darf der Kausalzusammenhang zwischen Mirtazapin und der Symptomatik in diesem Fall als «wahrscheinlich» angesehen werden.

Konklusionen

Da das Serotonin-Syndrom potentiell lebensbedrohlich sein kann, ist es wichtig, dass Ärzte aufmerksam sind, wenn sie serotoninerge Sub-

stanzen verschreiben und dass sie die Therapie sofort abbrechen, wenn Anzeichen eines Serotonin-Syndroms auftreten.

Bei Verdacht auf unerwünschte Wirkungen von neueren Medikamenten sollten Ärzte den Fall an ein regionales Pharmakovigilanz-Zentrum mel-

den. Die Meldeformulare sind auf der letzten Seite des Arzneimittelkompendiums oder auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) zu finden. Auch das hier dargestellte Beispiel wurde von unserem Pharmakovigilanz-Zentrum an Swissmedic weitergeleitet.

Literatur

- 1 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705.
- 2 Mills KC. Serotonin syndrome. *Am fam physician* 1995;52:1475.
- 3 Brown TM, Skop BP. Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:191–2.
- 4 Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201–9.
- 5 Gysling E, Masche UP. Nebenwirkungen aktuell. Mirtazapin. *Pharma-Kritik* 2003;25:55–6.
- 6 Ubogu EE, Katirji B. Mirtazapine-induced serotonin syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:54–7.
- 7 Dimellis D. Serotonin syndrome produced by a combination of venlafaxine and mirtazapine. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:167.
- 8 Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, Rebollo M, Gonzalez-Macias J. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:641–3.
- 9 Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Comment: serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1674–5.
- 10 Demers JC, Malone M. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1217–20.
- 11 Benazzi F. Serotonin syndrome with mirtazapine-fluoxetine combination. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:495–6.
- 12 WHO ADR Database accessed online on April 26th 2004.

Korrespondenz:
Raffaella Bertoli
Centro Regionale
di Farmacovigilanza
Ospedale Regionale di Lugano
Sede Civico
Via Tesserete 46
CH-6900 Lugano
Tel. 091 811 67 50
farmacovigilanza@bluewin.ch