

Klonus, Hyperreflexie und Agitation bei einer Patientin mit hohem Fluvoxamin-Serumspiegel: Symptome der Serotonin-Toxizität

Patrik Stephan, Fritz Ramseier, Mario Etzensberger, Eveline Jaquenoud Sirost

Psychiatrische Dienste Aargau AG, Klinik Königsfelden, Brugg

Summary

Clonus, hyperreflexia and agitation in a patient with increased fluvoxamine plasma level: signs of serotonin toxicity

Adverse drug reactions as a result of increased central serotonin levels are best described by the term "serotonin toxicity" (ST), the effects of which are concentration-dependent. ST is characterised by the triad of neuromuscular signs, mental status alterations and autonomic symptoms of which clonus is key. Severe ST only occurs at therapeutic doses when inhibitors of monoamine oxidase type A (MAOI-A) are combined with serotonin reuptake inhibitors (SRI) of any kind. Irreversible non-selective MAOI antidepressants are not marketed in Switzerland. Nevertheless, a number of drugs have MAOI-A inhibiting properties: moclobemide (reversible, selective MAOI-A, RIMA) and the antibiotics linezolid (reversible, non-selective) and isoniazid (irreversible, non-selective). The antiparkinson drug selegiline (irreversible, selective MAOI-B) loses MAOI selectivity at higher doses, an effect which has also been shown for rasagiline. A number of drugs and combinations may – even in the absence of MAOI – precipitate mild to moderate ST, a condition which may be difficult to recognize and impair adherence: selective SRI (SSRI), tricyclic and "dual action" antidepressants (and sibutramine), serotonin precursors, some opioids, stimulants and antihistamines. Therapeutic options are dose reduction (mild ST), discontinuation of treatment, benzodiazepines and 5-HT_{2A} antagonists (severe ST).

Fallbeschreibung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden an unserer Klinik gemäss den Richtlinien der internationalen Arbeitsgemeinschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) [1] durch speziell geschultes ärztliches Personal erfasst, dokumentiert und auch an das Pharmakovigilanz-Zentrum weitergeleitet. Mit der klinik-internen UAW-Meldung ist eine (in der Regel morgendliche) Blutentnahme verbunden, womit Talspiegel der involvierten Pharmaka bestimmt werden können.



Eine 28jährige, normalgewichtige (BMI 23,9 kg/m²), nicht rauchende Patientin mit bekannter Minderintelligenz (ICD-10 F70.1) musste wegen schweren angst- und zwangsbedingten Verhaltensauffälligkeiten psychiatrisch hospitalisiert werden. Der Neurostatus bei Aufnahme, ein MRI des Gehirns und ein EEG waren unauffällig. Im Routinelabor fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsen-, Nieren- oder Leberfunktion, und auch die Ess- und Trinkgewohnheiten waren ohne Besonderheiten. Nach

gescheiterten Kombinationen von Fluvoxamin mit Olanzapin und später Fluvoxamin mit Quetiapin wurde die mittlerweile seit gut drei Monaten bestehende Basismedikation Fluvoxamin – bei bereits bestehendem leichtem Tremor – schrittweise von 200 auf 400 mg/d gesteigert (Dosierungsschema 100 mg 0-0-0-4) und dabei die empfohlene Tageshöchst-dosis (300 mg) – angesichts der Therapieresistenz und im Wissen um einen möglichen therapeutischen Benefit [2] – überschritten. Im weiteren Verlauf war dann aber eine Zunahme der vorbestehenden Schrei- und Weinattacken zu beobachten, weshalb schliesslich mit Valproat kombiniert wurde. Nach Erreichen der Zieldosis von 2000 mg/d (entsprechend 29 mg/kg Körpergewicht, Dosierungsschema 1000 mg 1-0-1) zeichnete sich wohl äusserlich eine gewisse Sedation ab, akzentuiert nach der einmalig notwendig gewordenen Gabe von Lorazepam, persistierten aber subjektive Unruhe und Schlaflosigkeit. Episoden von Hyperventilation wurden nicht beobachtet. Der Tremor hatte indes an Intensität zugenommen, und die Patientin klagte neu über Beinkrämpfe, was zu einer internistisch-neurologischen Beurteilung führte.

Klinisch zeigten sich dabei ein mittel-frequenter Ruhetremor der Extremitäten, eine deutliche, beinbetonte Hyperreflexie mit erweiterten Reflexzonen sowie ein erschöpfbarer ASR-Klonus bds. mit 3–5 Kontraktionen. Vermehrtes Schwitzen, Fieber, Tachykardie oder erhöhte Blutdruckwerte wurden nicht beobachtet. Die notfallmässig durchgeführte Blutentnahme (Zeitpunkt 11.10 Uhr, 14 Std. nach letztmaliger Gabe von Fluvoxamin = Talspiegel) ergab einen hohen Fluvoxamin-Serumspiegel von 620 ng/ml (therapeutischer Zielbereich 150–300 ng/ml [3]), die Elektrolyte (Na, K, Ca) waren im Normbereich. Nach dem Absetzen von Valproat und unter schrittweiser Reduktion von Fluvoxamin war eine deutliche Abnahme der neuromuskulären Übererregbarkeit zu verzeichnen, welche sich schliesslich – erst nach dem Absetzen von Fluvoxamin – vollständig zurückbildete.

Diskussion

Seit der 1991 erschienenen Publikation über das «Serotonin-Syndrom» von Sternbach [4], welcher 38 Fälle aus zwölf Arbeiten zusammenstellte und

die gleichnamigen Kriterien (Tab. 1a ) vorschlag, haben sich hinsichtlich Pathophysiologie und Diagnostik neue, klinisch relevante Erkenntnisse ergeben. Gillman, Isbister und Whyte propagieren den Begriff der «Serotonin-Toxizität» (ST) und verstehen darunter ein Kontinuum von Symptomen, wobei deren Qualität und Intensität abhängen vom Ausmass der intrasynaptischen Serotonin-Konzentration («spectrum concept» [5, 6]) mit fließendem Übergang von milden Symptomen (Hyperreflexie, induzierbarer Klonus, Tremor, autonome Zeichen, Agitation) bis zum lebensbedrohlichen Zustandsbild (trunkale Rigidität, respiratorische Insuffizienz, Hyperthermie, Verwirrtheit). Es bestehen Hinweise darauf, dass diese toxischen Effekte hauptsächlich über den 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelt werden [7]. Die systematische Analyse von beinahe 500 Intoxikationsfällen mit (ausschliesslich) selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) erlaubte auch die Konstruktion verbesserter diagnostischer Kriterien [5, 8], welche sich gegenüber denjenigen von Sternbach durch eine höhere Sensitivität und Spezifität auszeichnen und in der Anwendung einfacher sind (Tab. 1b ) . Ein wichtiges klinisches Symptom ist dabei der Klonus. Das zentrale, bereits von Sternbach formulierte Kriterium der ST bleibt aber die notwendige Präsenz einer serotonergen Substanz (allein oder in Kombination).

32 der 38 von ihm zusammengestellte Fälle von schwerer ST wurden durch Kombinationen von Fluoxetin, Clomipramin oder L-Tryptophan/ (+ teilweise Lithium) mit einem irreversiblen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, weitere fünf durch die Kombination von Fluoxetin und L-Tryptophan verursacht. Es muss hervorgehoben werden, dass die ST damit hauptsächlich und klassischerweise assoziiert ist mit pharmakotherapeutischen Konstellationen, welche die intrasynaptische Serotonin-Konzentration relevant erhöhen (Hemmung der Wiederaufnahme oder des Abbaus, gesteigerte Synthese/Freisetzung) und dass auch alle diagnostischen Algorithmen aus derartigen Fällen abgeleitet wurden.

Verschiedentlich wurde seither im Zusammenhang mit ST der Begriff «serotonerg» weiter gefasst und wurden auch Rezeptor-Antagonisten, spezifische Rezeptor-Agonisten und Substanzen, die anderweitig die Serotonin-Aktivität beeinflussen, derart bezeichnet [7]. Die unspezifischen Symptome der ST beinhalten damit – v.a. bei Anwendung der Sternbach-Kriterien bzw. daraus abgeleiteter Algorithmen – das Risiko, dass psychotrope Pharmaka, von denen viele mit dem zentralen Serotonin-System interferieren («serotonerg» sind), primär aus phänomenologischen Gründen (wegen «erfüllter diagnostischer Kriterien») als Ursache einer ST angeschuldigt und erst dadurch (ungerechtfertigterweise) das Attribut der Fähigkeit zu relevanter Erhöhung der Serotonin-Konzentration erhalten. Beispiele hierfür sind

Tabelle 1a. Sternbach-Kriterien [4].

A	<i>Koinzidenz mit Therapiebeginn oder Dosissteigerung einer bekanntermassen serotonergen Substanz; ≥3 von 10 Symptomen vorhanden:</i>
1.	Psychische Veränderung (Verwirrung, Hypomanie)
2.	Agitation
3.	Tremor
4.	Hyperreflexie
5.	Myoklonus
6.	Ataxie
7.	Hyperhidrosis
8.	Diarrhoe
9.	Fieber
10.	Schüttelfrost
B	<i>Andere Ursache ausgeschlossen (infektiös, metabolisch, Substanzmissbrauch oder -entzug)</i>
C	<i>Keine Zugabe oder Dosissteigerung eines Neuroleptikums vor Beginn der Symptomatik</i>

Tabelle 1b. Hunter-Kriterien für Serotonin-Toxizität (ST) [8].

ST = Präsenz eines serotonergen Agens + eine Regel erfüllt.

- | | |
|----|--|
| 1. | spontaner Klonus |
| 2. | induzierbarer Klonus + (Agitation oder Hyperhidrosis) |
| 3. | okulärer Klonus ^a + (Agitation oder Hyperhidrosis) |
| 4. | Tremor + Hyperreflexie |
| 5. | Rigor + Fieber >38 °C + (okulärer Klonus ^a oder induzierbarer Klonus) |

^a inkl. Nystagmus, okulärer Klonus («ocular clonus») von Autoren nicht näher definiert

atypische Antipsychotika und Mirtazapin, welche erwiesenermassen – auch in Überdosierung – keine Zeichen der ST hervorzurufen vermögen und denen als 5-HT_{2A}-Antagonisten sogar eine therapeutische Bedeutung attestiert wird [9, 10]. Als komplizierendes Element können bei Polypharmazie Überlagerungen durch Serotonin-unabhängige Nebenwirkungen auftreten, wie auch unser Fallbeispiel zeigt: Tremor und möglicherweise Agitation (nicht aber Hyperreflexie und Klonus) sind hier auch als UAW von Valproat interpretierbar. Die Qualität der relevanten UAW-Symptome (v.a. Hyperreflexie und Klonus) sowie deren zeitlicher Verlauf (Rückbildung der neuromuskulären Übererregbarkeit erst nach Absetzen von Fluvoxamin) sprechen aber im beschriebenen Fall für Fluvoxamin als kausales Agens. Ein hierzu passender Sonderfall stellen auch die – v.a. in Kombination häufig hinsichtlich ST ursächlich angeschuldigten – Lithium-Verbindungen dar, welche formal die typischen neuromuskulären Symptome der ST verursachen können. Hier stellt sich die Frage, wie weit diese Symptomatik wirklich durch Serotonin vermittelt wird (Lithium-Intoxikation = ST?). Kritisch hinterfragt werden müssen in diesem Zusam-

Tabelle 2. Substanzen mit relevantem Potential für Serotonin-Toxizität [5, 11].

Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SRI)
Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram {SSRI: 15%}
Venlafaxin {30%}, Duloxetin, Sibutramin
Clomipramin {5%}, Imipramin {selten}, <i>übrige Trizyklika (?)</i>
Tramadol, Pethidin, Methadon, Dextromethorphan, Fentanyl
Chlorphenamin
Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)
Tranlycypromin, Phenelzin, Nialamid, Isocarboxacid, Isoniazid (irreversibel, nicht selektiv) ^a
Moclobemid (reversibel, selektiv MAO-A) (<5%) ^b
Linezolid (reversibel, nicht selektiv) ^b
Selegilin, Rasagilin (irreversibel, selektiv MAO-B) ^c
Methylenblau
Serotonin-Freisetzer
MDMA (Ecstasy), Amphetamin ^d
Serotonin-Vorstufen
5-Hydroxy-Tryptophan, L-Tryptophan

^a höchstes Risiko bei Kombination von irreversiblen, nicht selektiven MAOI mit SRI

^b schwere ST möglich in Kombination mit SRI

^c Abnahme MAO-Selektivität mit steigender Dosis [14]

^d schwere ST möglich in Kombination mit MAOI

{ } ungefähre Häufigkeit der ST bei Überdosierung/Intoxikation mit Einzelsubstanz

menhang auch Fallberichte über ST «serotonerger» Pharmaka, welche die zerebrale Serotonin-Konzentration nicht oder nur in geringem Ausmass anzuheben vermögen und/oder am 5-HT_{2A}-Rezeptor eine antagonistische Wirkung zeigen, bzw. andere 5-HT-Rezeptor-Subtypen stimulieren (Mirtazapin, Trazodon, Bupiron, Johanniskraut, Triptane, Valproat, atypische Antipsychotika, u.a.m.).

Diese Überlegungen und auch die Tatsache, dass das Potential für ST innerhalb von Stoffklassen wie SSRI, Opioiden, Stimulanzien oder trizyklischen Antidepressiva unterschiedlich ist, veranschaulichen die Komplexität der Beurteilung im Einzelfall. Hilfreich ist deshalb eine Liste von Substanzen, für welche – unter Einbezug pharmakologischer (u.a. Wirkmechanismus, Ausmass SRI, Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor) und toxiologischer (u.a. Prävalenz ST bei Überdosierung oder bei Kombination mit MAO-Hemmer) Daten – ein relevantes ST-Potenzial nachgewiesen werden konnte (Tab. 2) [5, 11]. Für einige Substanzen bzw. Substanzgruppen wird das Potential für ST weiterhin kontrovers diskutiert, weswegen diese Auflistung keinen abschliessenden Charakter haben kann. Als Beispiel seien hierzu die Triptane genannt (Warnung der FDA betreffend Kombination mit SSRI/SNRI [12], kritische Wertung [13]).

Schlussfolgerung

Die frühzeitige Diagnose bzw. Prävention der ST bedingen ein aktives, periodisches Screening nach Symptomen der neuromuskulären Überer-

regbarkeit (Tremor, Hyperreflexie, Klonus), aber auch (und ebenso wichtig) die Kenntnis der damit assoziierten Substanzen bzw. Kombinationen und die sorgfältige Prüfung möglicher Alternativerklärungen. Medikamentös von zentraler Bedeutung sind die Inhibitoren der MAO-A, wobei beachtet werden muss, dass irreversible, nicht selektive Präparate im nahen Ausland nach wie vor im Handel sind, dass aber – neben dem Antidepressivum Moclobemid – auch neu zugelassene (Rasagilin [14]) und nicht psychotrope (Linezolid, Isoniazid) Pharmaka eine entsprechende inhibitorische Aktivität aufweisen können. Möglicherweise gehört dazu auch das intraoperativ zur Markierung u.a. der Nebenschilddrüsen verwendete Methylenblau, wurde doch verschiedentlich über postoperative Zwischenfälle unter Therapie mit SRI berichtet [15]. Die hiesige Absenz von irreversiblen, nicht selektiven MAO-Inhibitoren ist einer der Hauptgründe für die tiefe Inzidenz schwerer Fälle von ST, welche aber in der Schweiz trotzdem immer noch – meist als Folge von Intoxikationen (in suizidaler Absicht) – vorkommen [16]. In Deutschland ist Tranlycypromin weiterhin im Handel und hat einen gewissen Stellenwert in der Behandlung therapieresistenter Depressionen [17]. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass es bei der Therapie mit irreversiblen, nicht selektiven Präparaten bereits nach Gabe von Einzeldosen einer Substanz mit SRI-Wirkung zu Todesfällen gekommen ist [18].

Interaktionen, pharmakogenetische Besonderheiten (z.B. langsame Metabolisierer) und Serotonin-potenzierende Komedikationen sind Faktoren, welche auch im empfohlenen Dosisbereich zu – weniger stark ausgeprägter, aber dennoch symptomatischer – ST führen können. Dabei besteht die Gefahr der Missinterpretation pharmakogener Effekte wie beispielsweise Agitation als Krankheitssymptom mit entsprechend inadäquater therapeutischer Reaktion (Dosissteigerung anstatt -reduktion) und von negativen Effekten auf die Adhärenz.

Eine weitere Risikokonstellation findet sich möglicherweise auch in der unkontrollierten Einnahme von Serotonin-Vorstufen (vgl. Tab. 2), welche als «biologisches» Schlafmittel und zur Therapie verschiedenster chronischer Krankheiten angepriesen, aber auch gezielt zur Wirkungsverstärkung von MDMA (Ecstasy) missbraucht werden.

Therapeutisch kann der milden ST allenfalls mit einer Dosisreduktion begegnet werden. Die schwere ST erfordert sofortiges Absetzen, Intensivüberwachung und medikamentöse Gegenmassnahmen (Benzodiazepine, 5-HT_{2A}-Antagonisten: Olanzapin Schmelztabletten p.o., Chlorpromazin i.v. [5]). Der ebenfalls empfohlene, allerdings nur in Tablettenform verfügbare 5-HT_{2A}-Antagonist Cyproheptadin ist in der Schweiz nicht im Handel und auch nicht Bestandteil der offiziellen Antidotliste.

Literatur

- 1 Grohmann R, Engel RR, Ruther E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37 Suppl 1:S4–11.
- 2 Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM et al. High-dose sertraline strategy for non-responders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: A multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:15–22.
- 3 Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:243–65.
- 4 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705–13.
- 5 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112–20.
- 6 Gillman PK, Whyte IM. Serotonin Syndrome. In: *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs*. Edited by Haddad P, Dursun S, Deakin B. Oxford, Oxford University Press, 2004.
- 7 Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:205–14.
- 8 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96:635–42.
- 9 Gillman PK. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21:117–25.
- 10 Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159:672–3.
- 11 Gillman PK. A Review of Serotonin Toxicity Data: Implications for the Mechanisms of Antidepressant Drug Action. *Biol Psychiatry*. 2006.
- 12 FDA ALERT [7/2006]: Potentially Life-Threatening Serotonin Syndrome with Combined Use of SSRIs or SNRIs and Triptan Medications. FDA website: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/triptan-shCP.htm> (Stand 29.08.07).
- 13 Shapiro RE, Tepper SJ. Serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. *Headache*. 2007;47:266–9.
- 14 Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol*. 2001;132:500–6.
- 15 Gillman PK. Methylene Blue toxicity with serotonin reuptake inhibitors (SRIs). Website Gillman PK: http://www.psychotropic.com/methblue_toxicity.shtml (Stand 29.08.07).
- 16 Weidmann B, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H. Vergiftungen in der Schweiz. *Schweiz Ärztezeitung*. 2006;87:58–62.
- 17 Laux G, Ulrich S. Tranylcypromin. *Psychopharmakotherapie*. 2006;13:130–41. Online im Volltext frei erhältlich: Website der Landesärztekammer Baden-Württemberg: <http://www.aerztekammer-bw.de/25/10praxis/88arzneimitteltherapie/0606c1.pdf> (Stand 29.08.07).
- 18 Asch DA, Parker RM. The Libby Zion case. One step forward or two steps backward? *N Engl J Med*. 1988;318:771–5.

Korrespondenz:

Dr. med. Patrik Stephan
 Psychiatrische Dienste Aargau AG
 mediQ
 Qualitätszentrum für Medikationssicherheit und Diagnostik
 Klinik Königsfelden
 Postfach 432
 CH-5201 Brugg
patrik.stephan@pdag.ch