
SEROTONINESYNDROOM;

-de noodzaak van herkenning door verpleegkundigen

Lennart Rovers, Verpleegkundig Specialist GGZ i.o., bij Yulius GGZ
Diana Polhuis en **Brenda Bootsma**, opleiders Verpleegkundig
Specialisten GGZ.

Samenvatting

Patiënt A is een 56 jarige man die vanwege een dysthyme stoornis behandeld werd met een Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor (SSRI). Diverse serotonerge middelen kunnen leiden tot het serotoninesyndroom. Het serotonine syndroom blijkt moeilijk te herkennen door behandelaren en verpleegkundigen. De gevalbescrijving illustreert het beloop, de klinische verschijnselen en de behandeling van het serotoninesyndroom. De kenmerkende symptomen worden besproken en er worden aanbevelingen gegeven voor het adequaat monitoren en verplegen van patiënten met een serotonine syndroom.

Inleiding

Het niet herkennen van het serotoninesyndroom door hulpverleners kan voor psychiatrische patiënten levensgevaarlijke consequenties hebben. Vroegtijdige herkenning en adequaat handelen door verpleegkundigen is dan ook noodzakelijk. Serotonine is een neurotransmitter en betrokken bij verschillende lichamelijke en psychische functies. Serotonine is onder andere van invloed op de stemming en wordt afgegeven door serotonerge neuronen in de hersenen. Moderne antidepressiva zijn de serotonineheropnameremmers. Serotonineheropnameremmers, ook wel Selective Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI's) genaamd, remmen de heropname van serotonine selectief. Door de blokkade van serotonine-2A-receptoren kunnen anxiolytische effecten optreden (Moleman, 2009). Bij dysthyme stoornissen kunnen anxiolytische effecten nuttig zijn omdat er naast depressieve kenmerken veelal sprake is van angst (Moleman, 2009). SSRI's zijn de eerste keus antidepressiva bij een dysthyme stoornis (Anderson Nutt & Deakin, 2000). De werkzaamheid van een SSRI bij de dysthyme stoornis is groter ten opzichte van placebo dan bij de depressieve stoornis (Levkovitz, Tedeschini & Papakostas, 2011). Middelen die een sterke serotonerge activering kunnen geven, ook wel de potente serotonerge antidepressiva (psa) genoemd zijn onder andere; citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxatine en sertraline (Moleman, 2009). Deze middelen hebben sterke serotogene effecten zoals misselijkheid, gastro-intestinale klachten en het serotoninesyndroom. Het grote gevaar bij het gebruik van een SSRI is het serotoninesyndroom dat ook bij therapeutische doses kan optreden (Isbister, Bowe & Dawson 2004).

Oorzaken

Het serotoninesyndroom is een vorm van een intoxicatiesyndroom. Het serotoninesyndroom kan het gevolg zijn van interacties tussen meerdere serotonerge geneesmiddelen. Het serotoninesyndroom treedt vooral op bij een combinatie van MAO-remmers en SSRI's, tryptofaan en lithium (Moleman, 2009). De combinatie van een SSRI en een opioïd kan ook leiden tot het serotoninesyndroom (Vos, Seerden & Leeuwenhoek, 2008).

Het serotoninesyndroom als gevolg van de combinatie van SSRI's en opioïden is volgens de richtlijn angst het meest beschreven bij tramadol, dat een middel is en voorgeschreven wordt bij acute en chronisch matige tot ernstige pijn (Vos e.a., 2008). Er zijn ook meldingen van het serotoninesyndroom bij de opioïden oxycodon, pethidine, fentanyl en methadon (Vos e.a., 2008). Door de combinatie van een SSRI met bijvoorbeeld ecstasy, amfetaminen, cocaïne of Sint-Janskruid kan het serotonine syndroom ook ontstaan (van Ingen Schenau, 2008). Bij overdosering van een SSRI komt het syndroom in 14-16% van de gevallen voor (Bruijnzeel, 2005).

Een verhoogde aanwezigheid van serotoninerceptor agonisten, zoals de stemmingsstabilisator lithium, het antidepressivum trazodon en het anxiolytische middel buspiron kunnen een overstimulatie geven. Overstimulatie van de serotonine receptor kan ook ontstaan door een verhoogde afgifte van serotonine van bepaalde soorten drugs waaronder cocaïne, amfetamine en ecstasy (tabel 1). Verschillende interacties met middelen met een verlaagde afbraak van de serotonine door Mono Amine Oxidase (MAO) remmers kunnen overstimulatie van de serotonine receptor geven waardoor het serotoninesyndroom kan ontstaan (Kipps, Fung, Grattan-Smith, de Moore & Morris, 2005).

Tabel 1
Onderstaande middelen kunnen het serotoninesyndroom veroorzaken

Farmacologische categorieën	Middelen
Serotonine heropname remmers	SSRI, tricyclische antidepressiva, dextromethorfan, dexamfetamine, cocaïne, opiaten (behalve morfine)
Remmers van het serotonine metabolisme	MAO-B remmers (selegiline), MAO remmers (antidepressiva)
Serotoninesynthese verhogende middelen	L-tryptofaan
Middelen die de afgifte van serotonine versterken	MDMA (ecstasy), amfetamines, cocaïne, fenfluramine
Serotonine agonisten	Sumatriptan, ergotamines, buspirone
Niet-specifieke serotonine versterkende middelen	Lithium, ECT (Electro convulsie therapie)

(Kipps, Fung, Grattan-Smith, de Moore & Morris, 2005)

Symptomen

De eerste symptomen van het serotoninesyndroom kunnen na enkele uren optreden tot weken na inname van de SSRI. De meest kenmerkende symptomen zijn bewustzijnsstoornissen waaronder verwardheid, insulpen en coma maar ook delirante verschijnselen. Autonome functiestoornissen komen volgens Moleman (2009) voor zoals bloeddrukschommelingen, verhoogde transpiratie, hyperthermie en diarree. Verder kunnen er extrapiramidale symptomen aanwezig zijn zoals spierrigiditeit, tremoren, tandradfenomeen, myoclonieën, hyperreflectie, ataxie en bewegingsonrust.

Diagnostiek

De diagnose wordt gebaseerd op het klinische beeld. Is een serotonerge stof in de vijf weken voorafgaand aan de symptomen gebruikt en is één van de volgende symptomen aanwezig, dan moet van een serotoninesyndroom worden uitgegaan (Boyer & Shannon, 2005):

- spontane herhalende ritmische spiersamentrekking, ook wel spontane spierclonus genoemd;
- opwekbare clonus en agitatie of heftig transpireren;
- oculaire clonus en agitatie of heftig transpireren;
- tremor en hyperreflexie;
- hypertonie;
- temperatuur boven de 38°C en oculaire clonus of opwekbare clonus;

Laboratoriumonderzoeken zijn minder geschikt voor diagnostisch onderzoek omdat alleen aspectieve afwijkingen gevonden kunnen worden (Mason, Victor, Balczak & Zick, 2000).

Behandeling

De behandeling bestaat uit het staken van de SSRI's. Daarnaast kan medicamenteuze behandeling aangewezen zijn. Daarbij is het bewaken van de vitale functies, elektrolyten, creatinine, creatine kinase (ck) en bloedbeeld van belang. Medicamenteuze behandeling kan bestaan uit benzodiazepinen en de niet-specifieke serotoninereceptorantagonisten, zoals het antipsychoticum chloorpromazine, het antihistaminicum cyproheptadine en het antihypertensivum propranolol (Boyer et al. 2005).

Het serotoninesyndroom wordt moeilijk herkend door behandelaren en verpleegkundigen of verward met het maligne neuroleptica syndroom (mns) (Moleman, 2009). Het mns is een levensbedreigende bijwerking die kan optreden na het innemen van antipsychotica, dit kan bij alle middelen antipsychotica ontstaan.

De volgende gevalsoverzicht illustreert het beloop, de klinische verschijnselen en de behandeling van verschillende symptomen van het serotonine syndroom. De casus beschrijft een patiënt die in eerste instantie psychotisch leek te decompenseren na het toedienen van paroxetine 20 mg. De persoonsgegevens van de beschreven patiënt zijn om privacy reden gefingeerd.

Gevalsbeschrijving

Patiënt A is een 56 jarige man die in het verleden herhaalde keren opgenomen werd in een psychiatrisch ziekenhuis met een psychotisch toestandsbeeld ten gevolge van drugsgebruik en een alcoholonttrekkingsdelier. In juli 2009 werd A naar de kliniek verwezen voor langdurende vervolgbehandeling. Patiënt A voelt zich, al over een periode van twee jaar, vaak eenzaam en somber. Zijn stemming is over het algemeen dysfoor. Na psychiatrisch onderzoek werd de diagnose dysthyme stoornis op As I van de Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM) gesteld (American Psychiatric Association, 2000). Patiënt werd verder gediagnosticeerd op As II met een persoonlijkheidsstoornis, niet op een andere manier omschreven. Patiënt is sinds 2009 bekend met diabetes mellitus maar wegens angst voor bloedprikken laat de patiënt geen controles van de bloedsuikerspiegel toe. In eerste instantie lijkt hij niet-insuline afhankelijk. De diabetes mellitus wordt behandeld met metformine 500 mg tabletten. Controles vinden plaats via de urine door een somatisch arts omdat bloedprikken niet mogelijk is. Vanwege psychotische klachten, inactiviteit en somberheid wordt de antipsychotica aripiprazol 15 mg tabletten eenmaal daags voorgeschreven. Patiënt geeft daarna aan zich vooral somber en eenzaam te voelen en het contact met familie, in het bijzonder zijn kinderen, te missen.

Daarbij heeft hij last van craving naar speed en cocaine. Na een observatieperiode van twee maanden wordt in januari 2011 geen verbetering van inactiviteit en somberheid geconstateerd door de behandelaar en het verpleegkundig team. Patiënt blijft aangeven somber te zijn. Dit uit zich vooral in veel slapen. In de avond voelt hij zich over het algemeen wel goed. Patiënt ziet geen toekomst meer, heeft genoeg van de langdurende vervolgfdeling en de psychiatrische instelling. Verder blijkt hij na observaties door het verpleegkundig team last te hebben van een trage psychomotoriek, sombere gelaatsuitdrukking en een lichte tremor in de handen. Per maart 2011 wordt door de behandelaar het antidepressivum paroxetine 20 mg tablet voorgeschreven. In het opvolgende weekend gebuikt de patiënt cocaine, amfetamine, ecstasy en alcohol. Tijdens en na het weekend is hij actiever maar neemt ook de verwardheid in snel tempo toe. Sinds de start met paroxetine geeft de patiënt extreme hoofdpijnen aan, maakt een achterdochtige indruk en vertelt last te hebben van stemmen.

De behandelaar concludeert een psychotisch toestandsbeeld na het starten met paroxetine. Verder wordt de patiënt somatisch onderzocht en ondanks hevige angst voor bloedprikken lukt het toch om bloed af te nemen. Er worden naast een te hoge glucose van 19,9 mmol/l afwijkende bloedsuitslagen met betrekking tot de vethuishouding geconstateerd.

Patiënt A wordt vanwege de forse verwardheid, onrust en ontremd gedrag overgeplaatst naar een gesloten afdeling. Op de gesloten afdeling is hij erg onrustig, maakt een angstige indruk, is klam van het zweet. Bij lichamelijk onderzoek wordt een vermoedelijke urineretentie geconstateerd. Patiënt A, die lijdt aan diabetes mellitus, obesitas en een dysthyme stoornis wordt met een delirant toestandsbeeld, blaasretentie, obstipatie en koorts verwezen naar de Medisch Psychiatrische Unit (MPU).

De paroxetine en aripiprazol worden gestaakt wegens verdenking op intoxicatie en/of interactie met andere middelen. De eerste dag krijgt de patiënt met succes een hoog opgaand klysma en movicolon vanwege obstipatie. Vanwege een onregelde diabetes wordt er bijgespoten met novorapid, een snelwerkende insulinesoort. Het lab toont gedurende de opname enkele dagen een verhoogd ck, wat volgens de somatisch arts kan duiden op aandoeningen van skelet- of hartspierweefsel. De C-Reactief Proteïne (CRP) is ook verhoogd, dit wordt volgens de somatisch arts bepaald om de mogelijke aanwezigheid van een ontsteking of infectie aan te tonen.

De leukocyten zijn ook verhoogd wat kan duiden op een ontsteking of infectie. In de loop van dagen verergerd het delirant toestandsbeeld dat zich uit in visuele hallucinaties, desorganisatie en verwardheid. Er wordt eenmalig een hoge lichaamstemperatuur gemeten (39.4) waarna gestart wordt met antibiotica. Vooraf worden bloed- en urinekweken gedaan, die allen negatief zijn. Patiënt A heeft last van onrustige spiertrekkingen in de benen. Koorts wordt niet meer gemeten en de lab uitslagen verbeteren. Gaandeweg lijkt het delirante beeld op te klaren, onder een hoge dosering haloperidol (tot 3 daags 5 mg). Patiënt A blijft echter floride psychotisch. Hij geeft aan stemmen te horen, is toenemend gedesorganiseerd en angstig. Patiënt geeft aan het niet meer te zien zitten en dood te willen. De haloperidol moet worden verlaagd vanwege bijwerkingen (loopstoornis en dyskinesie).

Ondanks de hoge dosering haloperidol en lorazepam die vanwege ernstige onrust worden gegeven, wordt de patiënt uiteindelijk onhoudbaar op de MPU en moet hij worden overgeplaatst naar een crisis plek op een gesloten afdeling. Daar wordt de antibiotica kuur oraal afgemaakt en het psychiatrisch ziektebeeld verder behandeld met benzodiazepinen tot de patiënt dusdanig is opgeknapt dat een gesloten deur niet meer nodig is.

Discussie

Het serotonine syndroom lijkt veel op het maligne neuroleptica syndroom. Er bestaat een overlap van symptomen die maakt dat beide syndromen klinisch vrijwel niet van elkaar te onderscheiden zijn (Kline e.a. 1989). In beide gevallen treedt een delirant beeld op, dat gekenmerkt wordt door spierrigiditeit, hyperthermie, autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornissen. Het enige en grootste verschil is dat het serotoninesyndroom niet wordt veroorzaakt door een neurolepticum maar door meerdere serotonerg werkende middelen (Caroff & Mann, 1993). De gevalsbeschrijving illustreert een casus van een patiënt met het serotonine syndroom die niet als zodanig herkend werd. De SSRI werd wel gestaakt op verdenking van interactie of intoxicatie. Zoals uit de gevalsbeschrijving blijkt wordt het serotonine syndroom waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van een SSRI (paroxetine) en de middelen ecstasy en amfetamine die ook een serotonerge activering geven. De dag nadat de patiënt decompenseerde werd urine afgenomen voor drugscontrole. Er werd alleen gecontroleerd op cocaïne en cannabinoïden. Later heeft de patiënt bekend een combinatie van verschillende ecstasy pillen, amfetamine en cocaïne gebruik te hebben. Cocaïne en cannabinoïden werden niet in de urine gevonden, op ecstasy en amfetamine werd niet gecontroleerd. Volgens de theorie voor de behandeling van het serotoninesyndroom werd de patiënt wel goed behandeld. Het oorzakelijke middel werd gestaakt en benzodiazepines werden voorgeschreven voor de onrust. Het meetinstrument Verpleegkundige Monitoring bij Gebruik van Antipsychotica (VMGA) is geschikt voor het monitoren van bijwerkingen door verpleegkundigen (van der Kellen, 2010). De VMGA beschrijft onder andere de symptomen van het maligne neuroleptica syndroom en er kan worden aangegeven of iemand eerder een ernstige reactie heeft doorgemaakt. Een meetinstrument verpleegkundige monitoring bij gebruik van SSRI's bestaat nog niet.

Conclusie en aanbevelingen

Vroegtijdig herkennen van het serotonine syndroom door verpleegkundigen is noodzakelijk voor het adequaat screenen, diagnosticeren en behandelen. Het niet herkennen van het serotonine syndroom door hulpverleners kan voor psychiatrische patiënten levensgevaarlijke consequenties hebben. De kenmerkende symptomen van het serotonine syndroom zijn bewustzijnsstoornissen, delirante verschijnselen, autonome functiestoornissen en soms extrapiramidale symptomen aanwezig zijn. Aanbevolen wordt een meetinstrument verpleegkundige monitoring bij het gebruik van SSRI's te ontwikkelen. Het meetinstrument van Van der Kellen kan een voorbeeld zijn voor het ontwikkelen van een meetinstrument bij het gebruik van een SSRI. Het kan niet als basis gebruik worden omdat het de bijwerkingen monitort bij het gebruik van antipsychotica. Aanbevolen wordt een richtlijn, protocol, en een standaard verpleegplan te ontwikkelen gericht op het serotonine syndroom. Het is ook aan te bevelen dat behandelteams bij deskundigheidsbevordering, klinische lessen en bij intervisie aandacht besteden aan het serotonine - en maligne neuroleptica syndroom. De verpleegkundig specialist GGZ heeft een belangrijke taak in het onderzoeken en ontwikkelen van de beschreven instrumenten. De verpleegkundig specialist is de aangewezen discipline voor de vertaling van de ontwikkelde instrumenten naar de praktijk door middel van het coachen van teams. Voor de gezondheid van patiënten die verschillende psychofarmaca en daarbij eventueel ook drugs gebruiken is het voor verpleegkundig specialisten, behandelaren en verpleegkundigen noodzakelijk dat zij de patiënten op de hoogte brengen van de mogelijke gevaren die dit met zich meebrengt.

Literatuur

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [DSM-IV-TR]. Washington, DC: American Psychiatric Association
- Anderson, I.M., Nutt, D.J., Deakin J.F.W., (2000). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 14:3-20
- Bruijnzeel, P.L.B., (2005). *Het serotoninesyndroom*. Medisch Farmaceutische Mededelingen 43:194-195. Utrecht, Springer
- Boyer E.W & Shannon, M., (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352:1112-1120.
- Caroff, S.N. & Mann, S.C., (1993). Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America*, 77:185-202
- Kellen, van der, D. (2010). Monitoren van complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor verpleegkundigen (TvZ)*, 9:40-44
- Isbister G.K., Bowe, S.J. & Dawson, A. et al, (2004). Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose., *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42:277-285
- Ingen Schenau van, J., (2008). Voorlichting antidepressiva, voorlichting voor cliënt en hulpverlener. *Psycho Praxis* 10:120-125, Bohn Stafleu van Loghum, Houten
- Kipps, C.M., Fung, V.S.C., Grattan-Smith, P., de Moore, M.G., Morris, J.G.L., (2005). Movement disorder emergencies. *Movement Disorder Society*, 20:322-334
- Kline, S.S., Mauro, L.S., Scala-Barnett, D.M. & Zick, D., (1989). Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clinical Pharmacology*, 8:510-514
- Levkovitz, Y, Tedeschini, E, Papakostas, G.I., (2011). Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 72:509-514
- Mason P.J, Victor, A. & Balczak, T.J., (2000). Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*, 79:201-209
- Moleman P., (2009). *Praktische psychofarmacologie*, Jubileumuitgave (5e herziene druk). Houten, Prelum uitgevers
- Vos, M.S., Seerden, P., (2009). *Richtlijn Angst*, versie 1.0. Integraal kankercentrum Nederland, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis