

Malignt neuroleptikasyndrom och serotonergt syndrom

TVÅ ALLVARLIGA BIVERKNINGAR VID BEHANDLING MED PSYKOTROPA LÄKEMEDEL

Malignt neuroleptikasyndrom och serotonergt syndrom är två tillstånd som kan uppstå i samband med användning av psykotropa läkemedel. Tillstånden förknippas därför ofta med psykiatrisk läkemedelsbehandling, men förekommer även inom den somatiska vården. De kliniska bilderna är komplexa, vilket gör att diagnoserna lätt kan missas eller feltolkas som försämring av det psykiska måendet. Tidig diagnos är viktig för att förhindra att livshotande komplikationer uppstår. Båda tillstånden är relativt sällsynta, vilket kan innebära att inte alla läkare och andra vårdgivare är förtrogna med dem [1, 2]. Syftet med denna artikel är att öka förståelsen för och medvetenheten om dessa potentiellt livshotande tillstånd, som uppstår genom behandling med dopaminerga eller serotonerga ämnen.

Incidens

För malignt neuroleptikasyndrom har incidensen uppskattats till 1/1 000 exponerade personer [3]. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsstatistik har 155 027 personer hämtat ut antipsykotiska läkemedel från apotek under 2018. Utifrån denna statistik skulle 155 fall kunna förväntas i Sverige varje år [3, 4]. Mortaliteten har rapporterats ligga kring 5,6–10 procent [5–7], med sjunkande tendens över sista årtiondet [7].

För serotonergt syndrom har incidensen uppskattats till mellan 0,9/1 000 och 2,3/1 000 exponerade personer för året 2013. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsstatistik har 1 004 121 personer behandlats med antidepressiva under 2018. Utifrån denna statistik

Petra Truedson, ST-läkare i psykiatri, Sunderby sjukhus, Luleå

Michael Ott, med dr, överläkare, enheten för medicin, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, medicinska fakulteten, Umeå universitet

Evelina Bernberg, med dr, leg apotekare, Sunderby sjukhus, Luleå

Ursula Werneke, docent, Fellow of the Royal College of Psychiatrists (FRCPsych), enheten för psykiatri, institutionen för klinisk vetenskap, Sunderby forskningsenhet, Luleå, medicinska fakulteten, Umeå universitet
 ● ursula.werneke@norrbottnen.se

skulle 75–193 fall av serotonergt syndrom kunna förväntas i Sverige varje år [4, 8, 9] om samtliga skulle bli exponerade för endast en månads behandling. Förväntat antal fall skulle stiga till 904–2 310, om samtliga skulle bli exponerade under 12 månaders tid. Mortaliteten vid serotonergt syndrom är inte känd. En amerikansk studie beskriver dock en mortalitet på mindre än 1 procent vid avsiktliga eller oavsiktliga överdoser med antidepressiva och litium [9]. Dödsfall av serotonergt syndrom har även rapporterats i fallbeskrivningar [10, 11].

Dopaminerga och serotonerga systemen

I centrala nervsystemet (CNS) är dopaminerga neuron främst lokaliserade i fyra nervbanor som är involverade i reglering av belöning, motivation, exekutiva funktioner, rörelsekontroll och prolaktinutsöndring [12, 13]. I perifera nervsystemet medverkar dopamin i reglering av blodtryck och hjärtfrekvens. Det finns ett flertal kopplingar mellan dopaminerga och serotonerga bansystem. Serotonerga neuron är främst lokaliserade i de så kallade rafe kärnorna, som sträcker sig från mesencefalon till medulla oblongata. Systemets delar i rostrala mesencefalon spelar en roll i reglering av vakenhet, affektivt beteende, matlust, migrän, illamående samt sexuellt beteende. De kaudala delarna i pons och medulla påverkar nociception och muskeltonus. I perifera nervsystemet medverkar serotonin i reglering av kärltonus och tarmmotilitet [14]. Både dopaminerga och serotonerga neuron medverkar i den hypotalamiska temperaturregleringen [15].

Etiologi

Malignt neuroleptikasyndrom utlöses av läkemedel som påverkar det dopaminerga systemet, huvudsakligen genom blockad av dopamin 2 (D2)-receptorn [16–20]. Dessa läkemedel kallas vanligen för antipsykotiska läkemedel. Även andra dopaminantagonister (exempelvis antiemetika) och snabb utsättning av dopaminerga läkemedel, som används vid behandling av Parkinsons sjukdom, kan utlösa syndromet [17]. Fall av litiumutlöst malignt neuroleptikasyndrom har beskrivits [18] (Tabell 1). Kombination av antipsykotiska läkemedel, särskilt haloperidol, med litium har också ansetts öka risken för malignt neuroleptikasyndrom [19].

Den exakta patofysiologin vid malignt neuroleptikasyndrom är ej helt klarlagd. Malignt neuroleptikasyndrom anses vara kopplat till minskad dopaminaktivitet i CNS i kombination med autonom dysreglering. Syndromet kan uppträda när som helst

HUVUDBUDSKAP

- Malignt neuroleptikasyndrom är kopplat till dopaminmodulerande läkemedel och serotonergt syndrom till serotoninmodulerande läkemedel.
- Tillstånden förknippas vanligen med psykiatrisk läkemedelsbehandling, men patienter med dessa tillstånd söker ofta den somatiska vården.
- Båda tillstånden är relativt sällsynta, men kan bli livshotande om de inte identifieras tidigt. Båda tillstånden kan även ge en komplex klinisk bild, vilket gör att diagnoserna lätt kan missas eller feltolkas som försämring av det psykiska måendet.
- Behandlingen av tillstånden styrs av svårighetsgraden. Evidensen för behandling av allvarliga tillstånd är begränsad, vilket resulterar i skillnader gällande behandlingsrekommendationer nationellt och internationellt.

TABELL 1. Läkemedel godkända i Sverige som kan utlösa malignt neuroleptikasyndrom [17-20]

Läkemedelsgrupp	Substans
Första generationens antipsykotiska läkemedel	Flufenazin, flupentixol, haloperidol, levomepromazin, perfenazin, zuklopentixol, klorprotixen
Andra generationens antipsykotiska läkemedel	Aripiprazol, lurasidon, kariprazin, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon
Andra antipsykotiska läkemedel	Klozapin
Antiemetika	Droperidol, domperidon, metoklopramid
Sedativa närbesläktade till antipsykotiska läkemedel	Prometazin
Andra läkemedel	Litium ¹

¹ Toxiska doser eller i kombination med antipsykotiska läkemedel.

FAKTA 1. Riskfaktorer för malignt neuroleptikasyndrom [17, 19, 22]

- Medicinering med antipsykotiska läkemedel
- Abrupt utsättning av dopaminerga substanser
- Tidigare insjuknande i malignt neuroleptikasyndrom
- CNS-sjukdomar som involverar det dopaminerga systemet, till exempel Parkinsons sjukdom
- Strukturella hjärnskador, hjärntrauma, demens eller delirium
- Snabb doshöjning av antipsykotiska läkemedel
- Högdosbehandling med antipsykotiska läkemedel
- Parenteral administrering av antipsykotiska läkemedel
- Antipsykotisk polyfarmaci

ANDRA MÖJLIGA RISKFAKTORER:

- Kombination av antipsykotiska läkemedel, särskilt haloperidol, med litium
- Kombination av antipsykotiska eller antidepressiva läkemedel med andra dopaminmodulerande substanser såsom metoklopramid (sällsynt)
- Kronisk järnbrist
- Dehydrering
- Akatasi (motorisk oro)
- Agitation
- Tidigare katatoni
- Manligt kön
- Ålder (vanligast vid 20–25 år)

under läkemedelsbehandlingen och inte bara vid initial insättning [21]. Man har inte funnit något direkt samband mellan grad av D2-blockad och risk för malignt neuroleptikasyndrom [3]. På grund av den låga incidensen är det svårt att jämföra enskilda antipsykotiska läkemedel beträffande risken för att utveckla malignt neuroleptikasyndrom. Dessutom kan det tillkomma andra riskfaktorer [17, 19, 22] (Fakta 1).

Serotonergt syndrom är ett tillstånd med ökad aktivering av centrala och perifera serotoninreceptorer,

TABELL 2. Substanser associerade med serotonergt syndrom [10, 11, 24-26]

	Substans	Information
Monoaminoxidas (MAO)-hämmning		
Antidepressiva	Fenelzin, tranylcypromin	Irreversibel, icke-selektiv (MAO-A och -B-hämmare)
	Moklobemid	Reversibel, MAO-A-hämmare
Antibiotikum	Linezolid	Reversibel, icke-selektiv
Kontrastmedel	Metyletblått	Reversibel, MAO-A-hämmare
Anti-parkinsonmedel	Selegelin	Irreversibel, MAO-B-hämmare
Serotoninåterupptagningshämmning		
Antidepressiva	Fluoxetin, escitalopram, citalopram, sertralín, paroxetin	Selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI)
	Venlafaxin, duloxetin	Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)
	Amitriptylin, klomipramin	Tricykliska
ADHD-läkemedel	Atomoxetin	SNRI
Bantningsmedel	Sibutramin	SNRI, avregistrerat viktminskningspreparat som fortfarande kan köpas via nätet
Opioider	Tramadol, petidin (meperidin), dextrometorfan, fentanyl, pentazosin	–
Antiemetika	Metoklopramid, ondansetron	–
Antiepileptika	Valproat, karbamazepin	–
Centralstimulantia	3, 4-metylendioximetamfetamin (MDMA/ecstasy) ¹	Narkotikum
Stimulering av serotoninfrisättning		
Centralstimulantia ADHD-läkemedel	Lisdexamfetamin, metylfenidat, amfetamin	–
Andra centralstimulantia	Fentermin, fenfluramin	Bantningsmedel
	Metamfetamin, kokain, »badsalter«, kationer, fenyletylamin	Narkotika
Anti-parkinsonmedel	Levodopa, karbidopa-levodopa	–
Andra mekanismer som ökar serotoninaktivitet		
Stämningsstabilisere	Litium	–
Läkemedel mot ångest	Buspiron	5HT1A-agonist
Migränläkemedel	Ergotamin	–
Hallucinogen	Lysergsyrdietylamin (LSD)	Narkotikum
Naturläkemedel med serotonerga egenskaper		
Används som antidepressivum	Tryptofan, johannesört, S-adenosyl-metionin (SAME)	–
Används för att förbättra minne och koncentrationsförmåga	Panax ginseng	–
Omdebatterat huruvida de kan utlösa serotonergt syndrom		
Antidepressivum	Mirtazapin	–
Antipsykotiska läkemedel	Olanzapin, quetiapin, klozapin	5HT2-blockerande effekt
Migränläkemedel	Sumatriptan	Triptan

¹ Ökar även serotoninfrisättning

»Syndromet kan uppstå i samband med läkemedelsbehandling som modulerar serotoninaktiviteten ...«

utlöst av substanser som påverkar serotoninnivåerna. Serotonergt syndrom är mest sannolikt orsakat av stimulering av serotoninreceptorerna 5HT_{1A} och 5HT_{2A} i centrala nervsystemet [14]. Tillståndet kan delas upp i lindrig, måttlig och svår form. Klara avgränsningar finns inte, vilket medfört att »serotoninintoxicitet« har föreslagits som ett alternativt begrepp [23]. Syndromet kan uppstå i samband med läkemedelsbehandling som modulerar serotoninaktiviteten genom exempelvis serotoninåterupptagningshämmning, ökad serotoninfrisättning eller minskad serotoninnedbrytning [10, 24-26] (Tabell 2).

Två eller flera preparat som påverkar serotoninaktiviteten kan ge synergistiska farmakodynamiska effekter och därmed öka risken för serotonergt syndrom. En förhöjd risk ses vid kombination av monoaminoxidashämmare (MAO) och andra serotonerga läkemedel [25]. Risken är särskilt förhöjd med icke-selektiva, irreversibla MAO-hämmare, såsom licenspreparatet fenelzin, eller läkemedel som selektivt hämmar MAO-A (moklobemid) [14]. I en granskning av 114 intensivvårdskrävande fall, framtagna i en metaanalys av 299 publicerade fall, undersöktes bland annat orsakerna till serotonergt syndrom. De fem vanligaste orsakerna var

- överdos (26 procent)
- kombination av antidepressiva med somatiska MAO-hämmare (21 procent)
- kombination av antidepressiva och opioider (11 procent)
- kombination av flera antidepressiva eller byte mellan antidepressiva
- bruk av narkotika med serotonerga egenskaper (9 procent) [10].

Gällande kombinationen av antidepressiva och opioider involverade 76 procent av alla fall antingen tramadol eller fentanyl.

Farmakokinetiska interaktioner mellan två läkemedel, exempelvis via hämning av cytokrom P450 (CYP), kan också öka risken för serotonergt syndrom [11, 27]. Exempelvis kan behandling med omeprazol/esomeprazol öka serumnivån av citalopram/escitalopram via CYP 2C19-hämning. Erytromycin kan öka serumnivån av venlafaxin genom CYP 3A4-hämning. Båda interaktionerna anses som kliniskt betydelsefulla och hanteras kliniskt med antingen dosjustering eller byte till annan substans.

Symtom och diagnos

I den amerikanska DSM-5-diagnosklassifikationen beskrivs följande symtom för malignt neuroleptikasyndrom:

- hypertermi > 38,0 °C (oral mätning vid minst två måttillfällen) tillsammans med ymnig svettning
- generell »blyrörsliknande« rigiditet
- stegrat kreatinkinase (CK) minst 4 gånger över det övre referensvärdet
- förändring i psykiskt status, nedsatt eller fluktuerande medvetande
- autonom instabilitet [28].

Tecken på autonom instabilitet inkluderar blekhet, urininkontinens, systolisk eller diastolisk blodtrycksstegring ≥ 25 procent över basvärdet, fluktuation ≥ 20

TABELL 3. Tre diagnossystem för serotonergt syndrom [23, 30, 31]

Sternbach 1991	Radomski 2000	Hunter 2003
Förutsättning för att kunna ställa diagnosen		
<ul style="list-style-type: none"> ● Andra potentiella orsaker (metabola, endokrina, infektiösa, narkotika eller liknande) är uteslutna ● Behandling med antipsykotika har ej initierats eller dosjusterats i närliggande tid till symtomutveckling 	<ul style="list-style-type: none"> ● Symtombilden är en del i det bakomliggande psykiska tillståndet som ligger till grund för den serotoninmodulerande behandlingen ● Andra potentiella orsaker (metabola, endokrina, infektiösa, narkotika eller liknande) är uteslutna ● Behandling med antipsykotika har ej initierats eller dosjusterats i närliggande tid till symtomutveckling 	Närvaro av en serotonerg substans
Kriterier		
<p>Minst tre av följande objektiva symtom finns i kombination med serotoninmodulerande substansintag:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beteendeförändringar (konfusion, mani) ● Agitation ● Myoklonus ● Hyperreflexi ● Tremor ● Koordinationsstörning ● Feber ● Diafores (svettningar) ● Frossa ● Diarré 	<p>Symtomatiska fynd i minst 4 huvudkriterier eller 3 huvudkriterier + 2 bikriterier finns i kombination med serotoninmodulerande substansintag:</p> <p>Huvudkriterier</p> <p>Beteendeförändringar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Medvetandeförändringar (exempelvis konfusion) ● Förhöjt stämningsläge ● Semikoma/koma <p>Neurologiska symtom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Myoklonus ● Tremor ● Frossa ● Muskelrigiditet ● Hyperreflexi <p>Autonom påverkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Feber ● Svettningar <p>Bikriterier</p> <p>Beteendeförändringar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rastlöshet ● Insomni <p>Neurologiska symtom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Koordinationsstörningar ● Dilaterade pupiller ● Akatisi (motorisk oro) <p>Autonom påverkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Takykardi ● Takypné/dyspné ● Diarré ● Hyper-/hypotension 	<p>Ett av följande symtom eller kombinationer av symtom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Spontan klonus ● Inducerbar klonus + [agitation eller diafores] ● Okulär klonus + [agitation eller diafores] ● Tremor + hyperreflexi ● Hypertoni (förhöjd muskeltonus) + temperatur > 38 °C + [okulär klonus eller inducerbar klonus] <p>Annat än ovan: ingen serotonerg toxicitet</p>

mm Hg diastoliskt eller ≥ 25 mm Hg inom 24 timmar. Takypné med en frekvens > 50 procent över basvärdet anses som vanligt förekommande. Andningssvårigheter till följd av metabol acidos, hypermetabolism, minskad rörlighet av bröstkorget, aspirationspneumoni eller lungemboli kan förekomma och leda till plötsligt andningsstillstånd [28]. Vid insjuknande i malignt neuroleptikasyndrom debuterar symtomen oftast inom 72 timmar efter exponering för en dopaminantagonist eller utsättning av en dopaminagonist [28, 29]. Vid debuten är symtomen ofta diffusa. Extrem temperaturstegring ger särskilt stöd till dia-

gnosen. Muskelrigiditeten leder till rabdomyolys med påföljande ofta kraftig kreatinkinasstegring, förhöjt myoglobin och laktatdehydrogenas. Detta kan leda till akut njursvikt med förhöjt kreatinin och elektrolytrubbningar [17, 19, 22]. Ett vidare krav för diagnosättning är att symtomen inte kan förklaras bättre genom annan differentialdiagnos.

Serotonergt syndrom karakteriseras av kognitiva, neuromuskulära och autonoma symtom och är en rent klinisk diagnos som lätt kan missas. Symtomen framträder snabbt eller långsamt beroende på hur snabbt tillförseln av serotonerga substanser sker [10]. Krav för diagnosättning är intag av substanser som påverkar serotonerga neuron och att symtomen inte kan förklaras bättre genom annan differentialdiagnos. Det finns tre föreslagna kriteriesystem för att hjälpa kliniker att ställa diagnosen: Sternbach, Radomski och Hunter [23, 30, 31] (Tabell 3). Det finns ingen konsensus om vilket system som fungerar bäst. Hunter-kriterierna bygger på klonus i olika former eller hyperreflexi och tremor, som kan maskeras av rigiditet [32]. Dessutom har Hunter-kriterierna en lägre sensitivitet vad gäller intensivvårdskrävande fall [10].

Differentialdiagnos

Vid diagnostiken av syndromen är det viktigt att exkludera andra potentiellt livshotande differentialdiagnoser. Substansrelaterade differentialdiagnoser omfattar antikolinergt syndrom, toxisk encefalopati, akuta intoxikationer med andra substanser eller abstinenssyndrom. Andra neurologiska tillstånd som bör uteslutas inkluderar encefalit, meningit, hjärnabscess, epileptiska kramper, akut hydrocefalus, akut dystoni, tetanus samt andra hjärnlesioner. Andra tillstånd förknippade med hypertermi inkluderar malign hypertermi, värmeslag och malign katatoni. Även andra internmedicinska tillstånd, såsom sepsis eller andra allvarliga infektioner, svåra elektrolytrubbningar, tyreotoxikos, feokromocytom, akut porfyri, delirium av olika genes eller andra psykiska tillstånd, såsom mani eller akut agitation, bör uteslutas. Hjärn-avbildning bör övervägas för att utesluta hjärnlesioner, likaså lumbalpunktion för att utesluta CNS-infektioner. EEG kan övervägas för att utesluta status epilepticus. Blodprov (inklusive CK) samt toxikologisk screening bör alltid ingå i utredningen.

Behandling

Behandlingen styrs utifrån syndromens svårighetsgrad. Observera att behandlingen alltid är individuell efter läkarbedömning där hänsyn tas till patientens historia och aktuella symtom. Tidig kontakt med intensivvård rekommenderas. Rekommendationer för behandling på intensivvårdsavdelning varierar: bara svåra fall [17] eller redan tidigt i förloppet (om temperatur 38–40 °C samt puls 100–120 slag/minut) [19].

Vid misstanke om malignt neuroleptikasyndrom ska dopaminantagonister utsättas omedelbart. Om tillståndet inträffar i samband med utsättning av dopaminagonister rekommenderas utifrån befintliga fallrapporter och patofysiologiska överväganden återinsättning av läkemedlet [17, 33, 34]. Den fortsatta behandlingen syftar till symtomlindring utifrån allvarlighetsgrad. Patienten ska övervakas noggrant, och svåra tillstånd kräver vanligen intensivvård. Det

FAKTA 2. Behandling av malignt neuroleptikasyndrom [17, 19, 22]

SYMtomATISK BEHANDLING

Hypertermi. Fysikalisk nedkylning. Omdebatterad temperaturtröskel:

- vid hypertermi > 38 °C [22]
- om temp 38–40 °C samt puls > 100 slag/minut [19]

Oklar eller ingen effekt av acetylsalicylsyra eller paracetamol för temperaturminskning [17, 22].

Blodtryck. Sänk blodtrycket om nödvändigt, till exempel med klonidin eller nitroprussid [17].

Hypovolemi. Vätsketillförsel. Omdebatterat via vilken administrationsväg:

- alla fall iv [17]
- bara svåra fall iv, lättare fall po [22]

Stora volymer vid högt CK/myoglobin och risk för njursvikt [17, 22].

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Bensodiazepiner. Första linjens behandling.

- ges vid agitation [19, 22] eller även utan agitation om temp > 38 °C eller puls > 100 slag/minut [19].

Lorazepam 1–2 mg im eller iv var 4:e–6:e timme eller diazepam 10 mg iv var 8:e timme [17] eller 1–4 mg lorazepam po/iv som engångsordination [22].

Dantrolen. Ska endast ges om serotonergt syndrom är uteslutet, då dantrolen kan förvärra detta tillstånd [19].

Andra linjens behandling om temp > 40 °C och puls > 120 slag/minut [19]. Behandlingstiden ska fortgå tills malignt neuroleptikasyndrom bedöms vara i fullständig remission (ca 7–10 dagar) då risk annars finns för snabbt återinsjuknande. Sedan långsam uttrappning [17, 22].

Dantrolen 1–2,5 mg/kg iv. Kan upprepas till maximalt 10 mg/kg iv [17].

Bromokriptin. Dopaminagonister gör särskild nytta när malignt neurolep-

tikasyndrom utlösts av utsättning av dopaminagonister/antiparkinsonmedel [22]. Ska endast ges om serotonergt syndrom är uteslutet, då dessa läkemedel kan förvärra detta tillstånd [19].

Andra linjens behandling om temp 38–40 °C samt puls 100–120 slag/minut [19].

2,5 mg via nasogastrisk sond var 6:e–8:e timme. Kan trappas upp till maximalt 40 mg per dygn [17]. Alternativt 2,5–5 mg po × 3 [22].

Behandlingstiden ska fortgå tills malignt neuroleptikasyndrom bedöms vara i fullständig remission (ca 7–10 dagar) då risk annars finns för snabbt återinsjuknande [17, 22].

Amantadin. Alternativ till bromokriptin [17]. Se kommentar ovan.

Initialt 100 mg po eller via nasogastrisk sond. Trappas upp till maximalt 200 mg var 12:e timme [17]. Alternativt 200–400 mg × 2 [22].

ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Elektrokonvulsiv behandling. Möjlig behandling om andra behandlingar inte hjälper eller om psykiskt tillstånd kräver antipsykotika [17]. Osäker effekt (fallrapporter) [22].

Om utebliven effekt och om temp 38–40 °C samt puls 100–120 slag/minut [19].

Allvarliga komplikationer inklusive hjärtstopp har rapporterats [17]. Kräver narkos.

CK: kreatinkinas; im: intramuskulär; iv: intravenös; po: peroralt; temp: kroppstemperatur
Läkemedel: bensodiazepiner: sederande, muskelrelaxerande, parenteralt lorazepam (licenspreparat); amantadin: dopaminerg agonist, antikolinerg; bromokriptin: dopaminerg agonist; dantrolen (licenspreparat): kalciumantagonist, muskelrelaxerande, även effektivt vid malign hypertermi

är viktigt att säkerställa att patienten är väl hydrerad. Vid rabdomyolys rekommenderas även alkaliserings av urinen [35, 36]. Snabb nedkylning vid hypertermi anses indicerad [17, 22, 37]. Antipyretika tros sakna effekt eftersom temperaturstegring vid malignt neuroleptikasyndrom inte beror på frisättning av pyrogena substanser [22, 38, 39]. Hypotalamisk dysreglering, ökad perifer muskelaktivitet och perifer vaso-konstriktion anses sammantaget orsaka hypertermi vid malignt neuroleptikasyndrom [37, 38] som kräver fysikalisk nedkylning. Reglering av kroppstemperatur är viktig för att förhindra bestående skador. Experimentella data [40, 41] tyder på att irreversibel cellskada kan uppstå vid temperaturer över 40 °C. Hy-

FAKTA 3. Behandlingsrekommendationer vid serotonergt syndrom [11, 24, 26, 47]**LINDRIGA FALL**

Symtom som kan förorsaka obehag eller inte, såsom hyperreflexi, inducerbar klonus, tremor, ryckningar, svettningar eller ospecifika symtom som huvudvärk eller yrsel. Symtomen uppfyller inte Hunterkriterierna [26].

Utlösande läkemedel. Läkemedelsgenomgång [45]. Seponering eller dosjustering.

Övervakning. Ej nödvändig [26], eller bara efter intag av preparat med olika verkningsmekanismer [45] eller lång halveringstid respektive aktiva metaboliter [24].

MEDELSVÅRA FALL

Patienten upplever påtagligt obehag. Fall som behöver behandling, men inte är livshotande [26, 45]. Ofta ångest och agitation, takykardi [26].

Åtgärd som lindriga fall, samt:

Observation på sjukhus. Hjärtövervakning [24]. Övervakning av vitalparametrar, särskilt kroppstemperatur. Kontakt med intensivvård [45].

Intravenös vätska. Profylax mot arteriell hypotoni [24, 26].

Bensodiazepiner. Vid agitation och mot neuromuskulära symtom, samt för att sänka puls och blodtryck. Till exempel diazepam 5–10 mg po som engångsordina-

tion, kan upprepas efter 30–60 min. Dostitrera till effekt uppnås [24, 26]. Vid agitation iv bensodiazepiner, till exempel diazepam 5–10 mg eller lorazepam 2–4 mg iv. Kan upprepas efter 8–10 min tills agitationen avtagit [24].

Cyproheptadin (licenspreparat). Om bensodiazepiner och symtomlindrande behandling inte är tillräckligt. Vid osäkerhet i diagnostiken bör man avvakta med serotoninantagonister och i stället bör man vara liberal med symtomlindrande behandling [45]. Flera rekommendationer finns för doseringen: Cyproheptadin 12 mg som initial dos po eller via nasogastrisk sond. Ytterligare 2 mg kan ges efter två timmar och sedan upprepas med två timmars mellanrum till klinisk respons [24]. Cyproheptadin 12 mg po som engångsordination, kan upprepas en gång utifrån terapeutiskt svar, eller 4–8 mg po \times 3 [26]. Cyproheptadin 8 mg po \times 3 [45].

Eventuellt kan högre doser än 32 mg dagligen behövas [11].

SVÅRA FALL

Livshotande fall. Patienterna har ofta hypertermi och muskulär hypertoni/rabdomyolys [24, 45].

Behandling/åtgärd som medelsvåra fall, samt:

IVA-vård. Undvik fastspänning

(kan leda till hypertermi och laktacidosis) [24]. Var uppmärksam på komplikationer: vid svårt serotonergt syndrom kan symtomen fluktuera snabbt och kraftigt [45].

Sedering. I de flesta fall är tidig sedering, intubation och ventilation att föredra. Första linjens behandling: Midazolam 1–5 mg/h iv och morfin 1–5 mg/h iv, eller andra linjens behandling: propofol. Patienten vaknar snabbare efter sedering med propofol [26]. Propofol har visat sig vara effektivt mot neuromuskulära symtom och för att sänka blodtryck [11].

Klorpromazin (licenspreparat). Omdebatterat: Har använts kliniskt, men vetenskaplig evidens saknas [26]. Ej rekommenderat enligt UpToDate [24], eller efter avvägning av risk och nytta med klorpromazin, som har 5HT-antagonistisk effekt.

Andra behandlingar. Klorprotixen 25 mg po \times 3 eller Risperidon 1 mg po \times 2 kan prövas [45]. Bromokriptin [24, 45], Olanzapin [24] eller Haloperidol [24] rekommenderas ej.

SÄRSKILDA SITUATIONER

Hypertermi. Ingen indikation för antipyretika såsom paracetamol [24]. Snabb fysikalisk nedkylning. Vid temperatur \geq 41,1 °C: Omedelbar sedering, intubation och

muskelrelaxerande behandling [24].

Rabdomyolys. Muskelrelaxerande behandling i svåra fall med rabdomyolys [26]. Dantrolen ej rekommenderat [24, 45].

Takykardi. I första hand bensodiazepiner. I andra hand kortverkande β -blockad [24]. Undvik långverkande β -blockad, till exempel propranolol, på grund av auton om instabilitet [24, 45].

Arteriell hypertoni. Kortverkande β -blockad eller nitroprussid [24]. Cyproheptadin eller propofol [11].

iv: intravenös; po: peroralt; temp: kroppstemperatur

Läkemedel: Bensodiazepiner: sederande, muskelrelaxerande, parenteralt lorazepam (licenspreparat); cyproheptadin (licenspreparat): antihistamin med antikolinerga och antiserotonerga egenskaper. Antagonist till ett flertal serotoninreceptorer, särskilt till 5HT₂; dantrolen (licenspreparat): postsynaptiskt muskelrelaxerande (ryanodin-receptorantagonist) som minskar intracellulärt kalcium. Indicerat vid malign hypertermi (ärfdig muskelsjukdom); klorpromazin (licenspreparat)/klorprotixen: 1:a generationens neuroleptika som även blockerar 5HT₂; propofol: sedering, blodtrycksreglering; risperidon/olanzapin/quetiapin: 2:a generationens neuroleptika som även blockerar serotoninreceptorer (5HT₂)

pertermi $>$ 39 °C är en oberoende riskfaktor för dålig prognos hos hjärnskadade patienter [42].

Evidensen för den farmakologiska behandlingen vid malignt neuroleptikasyndrom är begränsad. Prospektiva randomiserade studier saknas. För muskelrelaxerande och sederande effekt rekommenderas bensodiazepiner; behandlingen kräver dock vaksamhet beträffande risken för andningspåverkan. Dantrolen, ett muskelrelaxerande licenspreparat indicerat för malign hypertermi, har använts vid uttalad muskelrigiditet. Dock kan behandling med dantrolen medföra idiosynkratiska allvarliga leverskador [17]. Vissa studier visar kortare tid till återhämtning och lägre mortalitet [43], andra har visat att patienter som behandlats med dantrolen har haft ett sämre kliniskt förlopp [44, 45]. Behandling med dopaminagonisterna bromokriptin och amantadin kan övervägas, särskilt när malignt neuroleptikasyndrom uppstått efter dosminskning av dopaminagonister (Fakta 2) [17, 19, 22].

Elbehandling (ECT) finns med som behandlingsalternativ, men effekten är osäker och befintliga stu-

dier är inte entydiga. Därför brukar ECT bara rekommenderas vid svåra tillstånd där patienten inte svarat på farmakologisk behandling, eller vid tillstånd som kräver akut psykiatrisk behandling där läkemedelsbehandling är kontraindicerad. Full regress av symtomen vid malignt neuroleptikasyndrom sker vanligen inom två veckor efter att behandlingen påbörjats [17]. Dock kan tiden till full återhämtning vara betydligt längre vid komplikationer eller om depåberedningar av antipsykotiska läkemedel använts.

Vid misstanke om lindriga fall av serotonergt syndrom kan läkemedelsjustering vara tillräcklig. Måttliga fall kräver dock utsättning av serotonerga läkemedel samt regelbundna kontroller av vitalparametrar. Svåra fall kräver ofta intensivvård, sedering med bensodiazepiner eller propofol samt eventuellt behandling med serotoninantagonister såsom cyproheptadin (licenspreparat) (Fakta 3) [11, 24, 26, 47]. Vad gäller användning av dantrolen eller antipsykotiska läkemedel med 5HT₂-blockerande effekt går behandlingsrekommendationerna isär. Liksom vid malignt neuroleptikasyndrom verkar antipyretika inte vara

effektivt vid behandling av hypertermin. Propofol och cyproheptadin kan användas för att minska svår hypertoni där konventionell behandling inte är tillräcklig [11]. Evidensen för behandling är begränsad och rekommendationerna varierar. Fasthållning och fastspänning bör undvikas vid båda tillstånden på grund av ytterligare risk för temperaturstegring och rabdomyolys.

Prevention

Risken för att utveckla malignt neuroleptikasyndrom är högre för dem som tidigare har drabbats. Skattningar av risken för återinsjuknande varierar kraftigt mellan 10 och 90 procent [17]. En patient som insjuknat i malignt neuroleptikasyndrom bör få detta noggrant dokumenterat i sin journal som en riskfaktor för återinsjuknande. Återinsättning av antipsykotiska läkemedel ska ske tidigast två veckor efter avbruten behandling eller senare vid kvarstående symtom. Vid återinsättning rekommenderas andra generationens antipsykotika eller antipsykotika med lägre dopaminaffinitet. Om möjligt bör depåpreparat undvikas. Även kombinationsbehandling med litium bör undvikas [17, 19, 22].

Gällande serotonergt syndrom rekommenderas försiktighet med hög dosering eller kombination av olika serotonerga preparat. Kombinationsbehandling med icke reversibla MAO-hämmare och andra serotonerga läkemedel är alltid kontraindicerad. Patienter bör alltid informeras om serotonergt syndrom och tidiga tecken på serotoninintoxicitet [24]. Det är oklart om en patient som tidigare insjuknat med serotonergt syndrom har ökad risk för att drabbas på nytt. Därför bör återinsättning av serotonerga läkemedel efter genomgången serotonergt syndrom ske på skälig indikation och med långsam upptrappning [26].

Är syndromen relaterade?

Vi kopplar generellt malignt neuroleptikasyndrom till antipsykotiska läkemedel och serotonergt syndrom till antidepressiva läkemedel. Dock kan syndromen vara betydligt svårare att särskilja vid läkeme-

delsbehandling som har både antidopaminerga och serotonerga effekter. Möjligtvis ligger de båda syndromen på ett kontinuum och delar en gemensam etiologi [10, 46]. Detta skulle kunna förklara varför muskelrigiditet och rabdomyolys uppträder vid båda tillstånden, om än i mindre utsträckning vid serotonergt

»Dock kan syndromen vara betydligt svårare att särskilja vid läkemedelsbehandling som har både antidopaminerga och serotonerga effekter. Möjligtvis ligger de båda syndromen på ett kontinuum och delar en gemensam etiologi ...«

syndrom. Det är oklart om hypertermin vid serotonergt syndrom och malignt neuroleptikasyndrom har samma bakomliggande mekanismer. Dopaminerga och serotonerga bansystem är tätt sammankopplade, överlappar delvis och kan interagera [13]. Plötsliga förändringar i det dopaminerga systemet kan påverka serotonerg aktivitet och tvärtom. Serotonin kan öka den dopaminerga aktiviteten i det nigrostriatala systemet [47]. Ett flertal av andra generationens antipsykotiska läkemedel har delvis 5HT2-antagonistisk och/eller 5HT1-agonistisk aktivitet [48], vilket borde kunna utlösa båda tillstånden. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Michael Ott är vetenskaplig rådgivare åt Astra Zeneca. Ursula Werneke har mellan 2014 och 2018 samordnat utbildningsaktiviteter där företagen Astra Zeneca, Janssen, Lilly, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Servier, Shire och Sunovion varit utställare i enlighet med LIF-reglerna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:F3LI

REFERENSER

- Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999;49(448):871-4.
- McFarlane B, Bergin J, Peterson GM. Assessment and management of serotonin syndrome in a simulated patient study of Australian community pharmacies. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(2):703.
- Gurrera RJ, Simpson JC, Tsuang MT. Meta-analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence. *Compr Psychiatry.* 2007;48(2):205-11.
- Statistik om läkemedel 2018. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-4-8.
- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-6.
- Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, et al. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Clin Psychiatry.* 2012(4);73:427-30.
- Modi S, Dharaiya D, Schultz L, et al. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):97-103.
- 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.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2005;23(5):589-666.
- Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, et al. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. *BMC Neurol.* 2016;16:97.
- Ott M, Mannchen JK, Jamshidi F, et al. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome - a case report analysis based on systematic review techniques. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:2045125318818814.
- Callier S, Snayyan M, Le Crom S, et al. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol Cell.* 2003;95(7):489-502.
- Niederkofler V, Asher TE, Dymecki SM. Functional interplay between dopaminergic and serotonergic neuronal systems during development and adulthood. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(7):1055-70.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1112-20.
- Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(4):627-44.
- Trollor JN, Chen X, Chitty K, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry.* 2012;201(1):52-6.
- UpToDate; Wijdicks EF. Neuroleptic malignant syndrome. 31 maj 2019 [citerat 28 nov 2019] <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>
- Argyriou AA, Drakoulogona O, Karanasios P, et al. Lithium-induced fatal neuroleptic malignant syndrome in a patient not being concomitantly treated with commonly offending agents. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(6):e4-6.
- Internetmedicin; Hörbeck E, Cruz J, Bütter A. Malignt neuroleptikasyndrom. Senast uppdaterad 11 nov 2019 [citerat 28 nov 2019]. <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=6240>
- Fass. <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0>
- Belvederi Murri M, Guglianione A, Bugliani M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D.* 2015;15(1):45-62.
- BMJ Best Practice; Gurrera R. Neuroleptic malignant syndrome. 9 nov 2017 [citerat 28 nov 2019]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/990>
- 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.
- UpToDate; Boyer E. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). 12 mar 2018 [citerat 28 nov 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity>
- Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ.* 2014;348:g1626.
- BMJ Best Practice; Isbister G. Serotonin syndrome. Jan 2018 [citerat 28 nov 2019]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/991>
- Janusinfo. Janusmed interaktioner och riskprofil. 1 nov 2019 [citerat 28 nov 2019]. <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/>
- American Psychiatric Association. Mini-D5. Diagnostiska kriterier enligt DSM-5. Stockholm: Pilgrim Press AB; 2014.
- Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, et al. A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(1):67-71.
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses.* 2000;55(3):218-24.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148(6):705-13.
- Prakash S, Gosai F, Brahmabhatt J, et al. Serotonin syndrome in patients with peripheral neuropathy: a diagnostic challenge. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(4):450.e9-11.
- Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease - a case report. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(3):301.e7-8.
- Fiore S, Persichino L, Anticoli S, et al. A neuroleptic malignant-like syndrome (NMLS) in a patient with Parkinson's disease resolved with rotigotine: a case report. *Acta Biomed.* 2014;85(3):281-4.
- BMJ Best Practice; Shapiro M, Sommer C. Rhabdomyolysis [citerat 16 okt 2018]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/167>
- UpToDate; Perazella MA, Rosner MH. Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury. 6 jun 2019 [citerat 28 nov 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-heme-pigment-induced-acute-kidney-injury>
- Musselman ME, Saely S. Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(1):34-42.
- Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q.* 2001;72(4):325-36.
- Halloran LL, Bernard DW. Management of drug-induced hyperthermia. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(2):211-5.
- Lepock JR. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int J Hyperthermia.* 2003;19(3):252-66.
- Sharma HS, Hoopes PJ. Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *Int J Hyperthermia.* 2003;19(3):325-54.
- Jiang JY, Gao GY, Li WP, et al. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(7):869-74.
- Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med.* 1989;149(9):1927-31.
- Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care.* 2007;11(1):R4.
- Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry.* 1991;159:709-12.
- Petersen A, Lundberg L. Malignant neuroleptikasyndrom - sällsynt diagnos med hög dödlighet. *Läkartidningen.* 2009;106(18-19):1273-76.
- Internetmedicin.se; Hörbeck E, Rodriguez J, Bütter A. Serotonergt syndrom. Senast uppdaterad 31 okt 2019 [citerat 28 nov 2019]. <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=6232>
- Schwartz TL, Stahl SM. Treatment strategies for dosing the second generation antipsychotics. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(2):110-7.

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome - severe adverse reactions with psychotropic medications

Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome are two conditions that can occur with psychotropic medications. Although both states are associated with psychiatric care they can also occur in somatic settings. The clinical pictures are complex with many different symptoms of varying severity. Both diagnoses are therefore easy to miss. Opinions remain divided on how to treat both states pharmacologically. The aim of this article is to increase the understanding and awareness of these potentially life-threatening conditions, which arise from treatment with dopaminergic or serotonergic substances.