

# Serotonergt syndrom vid kombination av linezolid (Zyvoxid) och SSRI



**Vad finns det för relevant information om riskerna vid kombination av linezolid (Zyvoxid) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).**

På grund av de ökande problemen med resistenta bakterier använder infektionskliniken i ökande omfattning linezolid vid behandling av infektioner. Relativt många inkommande patienter behandlas också med SSRI. Problemet uppstår när man vill sätta in linezolid eftersom Fass varnar för serotonergt syndrom.

**SVAR: SOFIE SCHWAN**, apotekare/ **PÅR HALLBERG**, klinisk farmakolog, överläkare, ULIC (Uppsala), november 2008  
Drugline nr: 23751

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv hämmare av monoaminoxidas (MAO) som hör till gruppen oxazolidinoner [1]. Det är känt att MAO-hämmare kan orsaka serotonergt syndrom i kombination med SSRI [2]. Linezolid är därför enligt produktresumén kontraindicerat för patienter som behandlas med SSRI.

**Serotonerg toxicitet karakteriseras** av tre huvudgrupper av symtom: neuro-muskulär hyperaktivitet, autonom hyperaktivitet och förändrat mentalt status [3]. Symtom som vanligen särskiljer serotonerg toxicitet från andra tillstånd med vilket det kan förväxlas inkluderar myoklonus och hyperreflexi. Symtomen uppkommer ofta hastigt.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)

Ett antal fallbeskrivningar av misstänkt serotonergt syndrom vid kombination av linezolid och SSRI, eller kombinerade serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, har publicerats [4-9].

Enligt en sammanställning av 11 fall uppkom i de flesta fall symtom inom några dagar upp till en vecka efter påbörjad behandling med linezolid [4]. I en av fallbeskrivningarna dog patienten av hjärtstillestånd, men det var inte helt klart huruvida detta orsakats av läkemedelsinteraktionen.

En begränsning är att några av fallbeskrivningarna saknar diskussion om andra samtidigt givna läkemedel, och det är heller inte alltid klart vilka kriterier som använts för att konstatera att det rör sig om serotonergt syndrom.

**En genomgång av amerikanska biverkningsrapporter** inkluderade totalt 29 fall av serotoninintoxicitet vid behandling med linezolid, varav många inkluderade andra läkemedel med serotoninaktivitet. Den vanligaste kombinationen var med SSRI [10]. 3 patienter med kombinationen linezolid och citalopram avled. 9 av dessa fall uppges ha publicerats tidigare, och vissa av fallbeskrivningarna som nämnts ovan ingick med stor sannolikhet i dessa. Det är möjligt att ett av dödsfallen är det samma som redan beskrivits, då ålder, kön och samtidig läkemedelsbehandling överensstämmer.

**I det svenska biverkningsregistret** finns ett fall av serotonergt syndrom vid samtidig behandling med linezolid och citalopram [11]. Patienten förbättrades successivt efter utsättning av läkemedlen.

Det finns inga säkra uppgifter om hur vanligt det är att serotonergt syndrom uppkommer vid kombination av linezolid och SSRI.

En retrospektiv studie fann att 2 av 52 patienter som hade behandlats med linezolid och SSRI eller venlafaxin samtidigt under en och samma sjukhusvistelse uppvisat symtom som med stor sannolikhet var serotonergt syndrom [4, 12], medan en enkätundersökning fann att 48 av 207 läkare som behandlat patienter som med kombinationen hade observerat tecken på seroton-

ergt syndrom [13]. Metodologiska brister gör dock resultaten av dessa studier svårvärderade.

**Sammanfattningsvis är det känt** att MAO-hämmare tillsammans med SSRI kan utlösa serotonergt syndrom, och det finns flera fall av misstänkt serotonergt syndrom vid kombination av linezolid och SSRI, ett fåtal inkluderar dödsfall. Det saknas adekvata data för att bedöma hur vanligt tillståndet är hos individer som exponeras för kombinationen.

Linezolid är enligt produktresumén kontraindicerat för patienter som behandlas med SSRI »såvida inte resurser för noggrann observation av patienten och övervakning av patientens blodtryck finns tillgängliga«.

## REFERENSER

1. Zyvoxid (linezolid). Pfizer. SPC. Fass.se. [hämtat 2008-11-11]. <http://www.fass.se>
2. Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
3. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. Br J Anaesth. 2005;95:434-41.
4. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. Clin Infect Dis. 2006;43:180-7.
5. Strouse TB, Kerrihard TN, Forscher CA, Zakowski P. Serotonin syndrome precipitated by linezolid in a medically ill patient on duloxetine. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:681-3.
6. Packer S, Berman SA. Serotonin syndrome precipitated by the monoamine oxidase inhibitor linezolid. Am J Psychiatry. 2007;164:346-7.
7. Miller DG, Lovell EO. Antibiotic-induced serotonin syndrome. J Emerg Med. E-pub 2008 May 1.
8. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. Pharmacotherapy. 2006;26:269-76.
9. DeBellis RJ, Schaefer OP, Liquori M, Volturo GA. Linezolid-associated serotonin syndrome after concomitant treatment with citalopram and mirtazepine in a critically ill bone marrow transplant recipient. J Intensive Care Med. 2005;20:351-3.
10. Lawrence KR, Adra M, Gillman KP. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: A review of postmarketing data. Clin Infect Dis. 2006;42:1578-83.
11. Sweweb, Swedis online. Svenska biverkningsregistret. Läkemedelsverket. [hämtat 2008-11-11]. <http://sweweb.mpa.se/swedisii/>
12. Taylor JJ, Estes LL, Wilson JW. Linezolid and serotonergic drug interactions. Clin Infect Dis. 2006;43:1371.
13. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62(4):407-10.