

Focus

## Serotoninesyndroom: een zeldzaam, maar potentieel ernstig ongewenst effect

De informatie over het serotoninesyndroom in de Inleiding van het Repertorium (Inl.6.2.4.) is herzien op basis van de meeste recente info in onze bronnen *Stockley's Drug Interactions*, *Martindale* en *BMJ Best Practice*.<sup>1-5</sup> We hernemen hier de geüpdatete info uit het Repertorium, met nog meer details. We bespreken de oorzaken, de klinische kenmerken, het tijdsinterval en de aanpak, de betrokken geneesmiddelen, en hoe serotoninesyndroom te onderscheiden van onder andere anticholinerge toxiciteit.

### Kernboodschappen

- Het serotoninesyndroom is een zeldzaam ongewenst effect, als gevolg van een verhoogde serotonine-activiteit in het centraal zenuwstelsel. De ernst van de symptomen kan variëren van mild tot levensbedreigend. Clonus is het belangrijkste diagnostisch kenmerk, naast agitatie en overmatig zweten.
- Ernstige gevallen worden meestal gezien bij inname van **twee of meer serotonerge geneesmiddelen** die via een verschillend mechanisme de serotonineconcentratie in de hersenen verhogen. Levensbedreigende gevallen zijn vooral beschreven met de combinatie MAO-inhibitor + SSRI.
- **Snel stoppen van de oorzakelijke medicatie** is uiterst belangrijk. Bij matig ernstig serotoninesyndroom wordt observatie in het ziekenhuis gedurende minstens 6 uur aanbevolen. **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie**, met nood aan intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.
- We lijsten de geneesmiddelen op die zijn geassocieerd met serotoninetoxiciteit, met in tabel 1 de geneesmiddelen die vaak in verband worden gebracht met serotoninetoxiciteit en een duidelijk omschreven mechanisme voor verhoogde serotonineconcentraties hebben (bijvoorbeeld de SSRI's en SNRI's, tramadol, trazodon), en in tabel 2 andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie.
- **Conclusie van het BCFI**: denk aan het serotoninesyndroom wanneer karakteristieke symptomen optreden bij patiënten die verschillende serotonerge geneesmiddelen combineren (o.a. antidepressiva, lithium, amfetamines) of die serotonerge geneesmiddelen combineren met illegale drugs (cocaïne, XTC), of na massieve inname van serotonerge geneesmiddelen. Rapporteren van vermoede gevallen (via [eenbijwerkingmelden.be](http://eenbijwerkingmelden.be)) is belangrijk.

### Situering: definitie en incidentie

Het **serotoninesyndroom** is een **zeldzaam ongewenst effect van serotonerge geneesmiddelen**, als gevolg van een **verhoogde serotonine-activiteit in het centraal zenuwstelsel**. Klinisch wordt het syndroom gekenmerkt door een veranderde mentale status, disfunctie van het autonome systeem en neuromusculaire stoornissen (zie verder). De ernst van de symptomen neemt toe met toenemende serotonineconcentratie, en is dus **dosisafhankelijk**. Hoewel men meestal spreekt van "serotoninesyndroom", wordt tegenwoordig de term "**serotoninetoxiciteit**" als nauwkeuriger beschouwd, omdat het om een **spectrum van toxiciteit** gaat dat kan variëren van mild tot mogelijk levensbedreigend.

Gegevens over de **incidentie van het serotoninesyndroom** zijn schaars en laten geen conclusies toe (onderrapportering, moeilijkheid om het syndroom te herkennen, variërende diagnostische criteria...). Een analyse van studies met gegevens over incidentie (2024) vermeldt dat de incidentie na gebruik van *therapeutische doses* van specifieke serotonerge geneesmiddelen varieerde van 0,006% tot 25% ; de incidentiecijfers *bij sommige overdoseringen* zijn hoog: 15% na overdosis met een SSRI of SNRI; 55% na moclobemide-intoxicatie (zeker wanneer nog andere serotonerge geneesmiddelen werden genomen).

### Oorzaak: meestal combinatie van serotonerge geneesmiddelen

**Ernstige gevallen** van serotoninetoxiciteit worden meestal gezien **bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen** die via een **verschillend mechanisme** de serotonineconcentratie in de hersenen verhogen.

Mechanismen van geneesmiddelen om de serotonineconcentratie in de hersenen te verhogen, zijn:

- inhibitie van de afbraak van serotonine: bv. MAO-inhibitoren;
- inhibitie van de heropname van serotonine: bv. SSRI's en SNRI's, tramadol;
- verhogen van de serotonine-aanmaak of van de serotoninevrijstelling: amfetamines, cocaïne, tryptofaan;
- stimulatie van de serotoninereceptoren. Er is echter discussie of geneesmiddelen die louter de serotoninereceptoren stimuleren (bv. de triptanen) serotoninetoxiciteit kunnen veroorzaken.

Levensbedreigende gevallen zijn vooral beschreven met de combinatie MAO-inhibitor + SSRI. **Combinatie van serotonerge geneesmiddelen die de serotonineconcentratie via een verschillend mechanisme verhogen (zeker de combinatie MAO-inhibitor + SSRI), moet vermeden worden.**

Serotoninetoxiciteit is ook beschreven bij combinaties van serotonerge geneesmiddelen die via een zelfde mechanisme de serotonineconcentratie verhogen, bv. een SSRI, samen met tramadol, sint-janskruid of trazodon. Voorzichtigheid is geboden, met alertheid voor symptomen van serotoninetoxiciteit.

Het serotoninesyndroom kan ook worden veroorzaakt door **overdosering of dosisverhoging van één serotonerg middel**. Matig ernstig serotoninesyndroom is beschreven in 15% van de SSRI's-overdoses.

**Nota:** het **Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** ontving in de periode 2010 – 2025 een 40-tal meldingen van serotoninesyndroom. Er waren 10 gevallen waarin combinaties van serotonerge geneesmiddelen werden genomen **en** waarvan geweten was dat ze tot hospitalisatie leidden.

Het ging om volgende combinaties (de onderstreepte geneesmiddelen worden vermeld in onze tabel 1 of tabel 2):

- duloxetine + trazodon
- venlafaxine + mirtazapine;
- paroxetine + mirtazapine + mianserine + olanzapine;
- escitalopram + rasagiline;
- methyleenblauw + sertraline;
- methyleenblauw + paroxetine;
- tramadol + paroxetine;
- tramadol + amitriptyline + mirtazapine + bupropion + amisulpiride + aripiprazole + nefopam (fatale afloop);
- escitalopram + melitracen + flupentixol;
- tramadol + venlafaxine + alcohol

Het blijft onduidelijk waarom veel patiënten twee of meer serotonerge geneesmiddelen kunnen nemen zonder problemen, terwijl bij een zeer klein aantal potentieel ernstige serotoninetoxiciteit optreedt.

Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan door een **nieuw serotonerg geneesmiddel te snel op te starten na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel**. Bijvoorbeeld: onvoldoende lange *wash-out* periode tussen stoppen van een SSRI (en zeker fluoxetine dat een lange halfwaardetijd heeft), en starten van een MAO-inhibitor. Het is raadzaam de SKP's te raadplegen voor de intervallen tussen stoppen van het ene geneesmiddel en starten van het andere geneesmiddel.

**Wash-out periode tussen stoppen MAO-inhibitor en starten SSRI, en omgekeerd  
(bron: Stockley's Drug Interactions)**

Gestopt geneesmiddel	Wash-out periode	Nieuw middel
fenzine (irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor)	minstens 14 dagen	SSRI
moclobemide (reversibele MAO-A-inhibitor)	24 uur	SSRI
SSRI: citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, en dapoxetine	7 dagen	fenzine of moclobemide
SSRI: fluoxetine	minstens 5 weken (langer wanneer fluoxetine langdurig of in hoge dosis werd gebruikt)	fenzine of moclobemide

**Klinische kenmerken, tijdsinterval en aanpak**

## Klinische kenmerken

Het serotoninesyndroom wordt **gekenmerkt door volgende triade van symptomen**:

- **veranderde mentale status**: agitatie, angst, verwardheid, manie;
- **disfunctie van het autonome systeem**: overmatig zweten, diarree, hyperthermie, rillen, tachycardie; en
- **neuromusculaire stoornissen**: clonus (ritmische, herhaalde spierschokken; meest voorkomende kenmerk), hyperreflexie, myoclonus, tremor, hypertonie/rigiditeit.

Ernstige gevallen van serotoninesyndroom kunnen leiden tot complicaties zoals epileptische aanvallen, rhabdomyolyse, myoglobulinurie, metabole acidose, nierfalen, acute respiratory distress syndrome (ARDS), ademhalingsfalen, diffuse intravasculaire stolling, coma en overlijden.

Er bestaan verschillende diagnostische criteria, maar de Hunter Serotonine Toxiciteit Criteria (HSTC) zijn de meest accurate en specifieke, en ze zijn ook ontworpen om de vroege, milde of subacute vormen van serotoninesyndroom te herkennen. Clonus is het belangrijkste diagnostisch kenmerk.

Volgens de HSTC is er – bij gebruik van een serotonerg geneesmiddel - sprake van serotoninetoxiciteit:

- als spontane clonus aanwezig is  
OF
- als induceerbare of oculaire clonus **samen met** agitatie of overmatig zweten aanwezig zijn,  
OF
- als tremor **en** hyperreflexia aanwezig zijn,  
OF
- als hypertonie **en** temperatuur boven 38°C, **samen met** induceerbare of oculaire clonus aanwezig zijn.

**Hypertonie/rigiditeit door aanhoudende spontane clonus, en hyperthermie wijzen op ernstige toxiciteit, met nood aan dringende behandeling.**

**Nota:** Symptomen die kunnen optreden na starten van SSRI's zoals agitatie, tachycardie, tremor en diarree zijn vaak voorbijgaand of verminderen na dosisverlaging. Deze symptomen moeten niet verward worden met serotoninesyndroom.

## Tijdsinterval

Het serotoninesyndroom treedt gewoonlijk op **binnen de 24 uur, en zelfs meestal binnen de 6 uur, na start van een serotonerg geneesmiddel, wijziging in dosis of overdosering.**

Snelle diagnose is erg belangrijk omdat de toestand van de patiënt **snel kan verslechteren wanneer bijkomende doses van de oorzakelijke medicatie worden gegeven.**

## Aanpak

Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet de **verantwoordelijke medicatie onmiddellijk gestopt** worden.

**De aanpak van matig ernstig en ernstig serotoninesyndroom** berust op verlichting van de symptomen en ondersteunende zorg.

- **Bij matig ernstig serotoninesyndroom wordt observatie in het ziekenhuis** gedurende minstens 6 uur aanbevolen.
- **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.**

Details over de aanpak vallen buiten het bestek van dit artikel.

Na stoppen van de oorzakelijke medicatie en het geven van ondersteunende zorg, **verdwijnen de symptomen** bij milde en matige ernstige serotoninetoxiciteit meestal binnen de 24 uur of binnen enkele dagen (afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel). Ook bij ernstige serotoninetoxiciteit treedt volledig herstel op, tenzij de behandeling laattijdig is gestart en multi-organfalen optreedt. Bij snelle aanpak bedraagt de mortaliteit < 1%.

Na herstel kan individueel bekeken worden of behandeling met één serotonerg geneesmiddel – eventueel aan lagere dosis - kan herstart worden. De patiënt moet daarbij wel worden opgevolgd.

## Welke geneesmiddelen?

In tabel 1 en tabel 2 worden de geneesmiddelen vermeld die zijn geassocieerd met serotoninetoxiciteit (niet-exhaustieve lijst, bron: Stockley's Drug Interactions). Stockley's Drug Interactions onderscheidt:

- de geneesmiddelen die vaak in verband worden gebracht met serotoninetoxiciteit en een duidelijk omschreven mechanisme voor verhoogde serotonineconcentraties hebben: de “belangrijkste serotonerge geneesmiddelen”, en
- andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie.

**Tabel 1: Belangrijkste geneesmiddelen geassocieerd met serotoninetoxiciteit (niet-exhaustief), en hun mechanisme**

Belangrijkste serotonerge geneesmiddelen	Mechanisme
amfetaminen: dexamfetamine (enkel magistraal), lisdexamfetamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verhogen van de serotoninevrijstelling</li> </ul>
volgende antidepressiva : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de SSRI's (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)</li> <li>• de SNRI's (duloxetine, venlafaxine)</li> <li>• bepaalde TCA's: clomipramine, imipramine</li> <li>• vortioxetine</li> <li>• sint-janskruid (hypericum perforatum)</li> <li>• trazodon</li> <li>• de MAO-inhibitoren fenelzine (enkel magistraal) en moclobemide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAO-inhibitoren: inhibitie van de afbraak van serotonine</li> <li>• de andere: inhibitie van de heropname van serotonine</li> </ul>
chloorfenamine	inhibitie van de heropname van serotonine
dapoxetine (SSRI)	inhibitie van de heropname van serotonine en van de afbraak van serotonine
dextromethorfan	verhogen van de serotoninevrijstelling + inhibitie van de heropname van serotonine
linezolid	inhibitie van de afbraak van serotonine
methyleenblauw	inhibitie van de afbraak van serotonine
volgende opioïden: fentanyl, methadon, pethidine, tramadol	inhibitie van de heropname van serotonine NB pethidine en tramadol: ook verhogen van de serotoninevrijstelling
drugs: cocaïne, ecstasy	verhogen van de serotoninevrijstelling + inhibitie van de heropname van serotonine

**Tabel 2: Andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie**

Andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd	Gesuggereerd mechanisme
volgende antidepressiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>• de TCA's amitriptyline, dosulepine, nortriptyline, melitracen (let op: de andere TCA's worden vermeld bij de “belangrijkste serotonerge geneesmiddelen”)</li> <li>• bupropion</li> <li>• mirtazapine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de TCA's amitriptyline, dosulepine, nortriptyline, melitracen: niet gekend</li> <li>• bupropion: inhibitie van de heropname van serotonine</li> <li>• mirtazapine: verhogen van de serotoninevrijstelling</li> </ul>
lithium	verhogen van de post-synaptische receptorrespons
MAO-B-inhibitoren bij ziekte van Parkinson: selegiline, rasagiline en safinamide (nota: selegiline verliest bij doses >10 mg per dag zijn selectiviteit)	inhibitie van de afbraak van serotonine
methylfenidaat	niet gekend – geen significante inhibitor van de heropname van serotonine
volgende opioïden: buprenorfine, codeïne, morfine, oxycodon, tapentadol (let op: andere opioïden worden vermeld bij de belangrijkste serotonerge geneesmiddelen)	niet gekend
triptanen	serotoninereceptor-agonist

**Niet te verwarren met maligne antipsychoticasyndroom, anticholinerge toxiciteit of maligne hyperthermie**

Andere door geneesmiddelen veroorzaakte aandoeningen, zoals maligne antipsychoticasyndroom, maar ook anticholinerge toxiciteit en maligne hyperthermie worden vaak verward met serotoninetoxiciteit. Onderscheidende tekenen en symptomen zijn (bron: BMJ Best-Practice):

- **Maligne antipsychoticasyndroom:**

- Voorgeschiedenis van blootstelling aan antipsychotica, tenzij de patiënt meerdere geneesmiddelen neemt waaronder serotonerge middelen (in dat geval denken aan serotoninesyndroom).
- Langzame aanvang van de symptomen, meestal over meerdere dagen. Niet dosis-afhankelijk (idiosyncratisch).
- Bradykinesie, extrapyramidale rigiditeit, autonome instabiliteit. Geen neuromusculaire hyperactiviteit.

- **Anticholinerg delirium**

- Voorgeschiedenis van blootstelling aan anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).
- Ontbreken van darmgeluid.
- Droge huid.
- Geen neuromusculaire hyperactiviteit.

- **Maligne hyperthermie**

- Voorgeschiedenis van blootstelling aan anesthetica.
- Treedt peri-operatief op.
- Geen neuromusculaire hyperactiviteit.

## Conclusie van het BCFI

- Het serotoninesyndroom is een zeldzaam maar potentieel zeer ernstig ongewenst effect.
- Denk aan het serotoninesyndroom wanneer karakteristieke symptomen optreden bij patiënten die verschillende serotonerge geneesmiddelen combineren (o.a. antidepressiva, lithium, amfetamines) of serotonerge geneesmiddelen combineren met illegale drugs (cocaine, XTC), of na massieve inname van serotonerge geneesmiddelen.
- Rapporteren van vermoede gevallen (via [eenbijwerkingmelden.be](http://eenbijwerkingmelden.be)) is belangrijk.

## Bronnen

- 1 Stockley's drug Interactions. Drugs with serotonergic activity + Other drugs with serotonergic activity. (Latest modification: 01-Apr-2025). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.
- 2 Stockley's drug interactions. Trazodone + SSRIs / SSRIs + St John's wort (*Hypericum perforatum*) / SSRI's + Opioids; Tramadol. Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.
- 3 Stockley's drug Interactions. Table 36.3 Drugs associated with serotonin toxicity (list not exhaustive). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.
- 4 Martindale: The Complete drug Reference. Serotonine syndrome. ). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.
- 5 BMJ Best Practice. Serotonine syndrome. (Last updated : Oct 07,2022). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

#### Hoofdredactie: ([redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

#### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.