

Gemitigeerd beeld van het maligne antipsychoticasyndroom

M. GRANDIEK, A.D. RAMLAL, J.D. BLOM

SAMENVATTING In de klinische praktijk is het onderscheid tussen katatonie en het maligne antipsychoticasyndroom (MAS) niet altijd eenvoudig te maken. Een patiënte met een verstandelijke beperking werd klinisch behandeld met risperidon wegens gedragsstoornissen. Enkele maanden later volgde heropneming met een MAS. Dit werd aanvankelijk geduid als katatonie, daar het een gemitigeerd beeld betrof, ontstaan enkele dagen na het stoppen van de antipsychotica. Aan de hand van deze gevalsbeschrijving wordt het klinisch beeld van het MAS alsmede de overlap met katatonie besproken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)2, 114-117

TREFWOORDEN antipsychotica, katatonie, verstandelijke beperking



ARTIKEL



Het maligne antipsychoticasyndroom (MAS; voorheen 'maligne neuroleptisch syndroom' genoemd) is een ernstige bijwerking van het gebruik van antipsychotica. Het is vaak moeilijk te onderscheiden van het serotonerg syndroom, (maligne) katatonie, encefalitis, toxische encefalopathie, maligne hyperthermie en extrapiramidale bijwerkingen. Het klinisch beeld is heterogeen en herkenning is belangrijk, temeer daar het mortaliteitsrisico 10-20% bedraagt (Shalev e.a. 1989).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 57-jarige vrouw met een verstandelijke beperking (IQ 60-70), werd opgenomen op een psychiatrische opnameafdeling voor ouderen vanwege gedragsstoornissen. De voorgeschiedenis vermeldde hypothyreoïdie, astma en een adnexectomie vanwege een mucineus cystadenoom. Voor opneming woonde zij in een beschermde woonvorm en werkte zij in de keuken van een verzorgingstehuis. De gedragsstoornissen bestonden uit motorische onrust, zelfbeschadigend gedrag (trichotillomanie, knijpen, scheuren van de kleding) en een ongebruikelijk groot appél op het verzorgend personeel. Zij gebruikte reeds tientallen jaren carbamazepine wegens een wisselende stemming. Tijdens de opname werd ter bestrijding van de gedragsstoornissen risperidon voorgeschreven tot 2 mg per dag. Daar patiënte angstig reageerde op de medepatiënten, werd zij reeds voordat zij was gestabiliseerd teruggeplaatst naar de beschermde woonvorm.

Daar werd de dosis risperidon verhoogd tot 3 mg per dag. Drie maanden later werd patiënte heropgenomen in het psychiatrisch ziekenhuis omdat zij sinds een aantal weken apraktisch was en minder mobiel (zich uitend in traag lopen, met kleine stapjes) en zij sinds enkele dagen ook last had van spierstijfheid en bedlegerigheid. Biperideen had in de woonvorm geen effect gehad, waarna de risperidon was afgebouwd en gestopt. Laboratoriumonderzoek (BSE: 11 mmol/l e h; Hb: 9,1 mmol/l; leukocytengetal: $13,4 \times 10^9/l$; Na: 144 mmol/l; Ca: 2,64 mmol/l (ongecorrigeerd); glucose: 5,2 mmol/l; vitamine B₁: 162 nmol/l; vitamine B₆: 107 nmol/l) en een cr-scan van de hersenen gaven geen verklaring voor het beeld, waarna het vermoeden rees van katatonie.

Bij heropneming zagen wij een mutistische, profuus transpirerende vrouw met een lichte tachycardie (101 slagen per minuut) en een licht verhoogde bloeddruk (tot 142/95 mmHg, onder bètablokkade). De temperatuur was eenmaal licht verhoogd (38,3°C), maar later normaal. Wel werden rigiditeit en een lodenpijphenomeen vastgesteld. Bij psychiatrisch onderzoek stond vooral de angst centraal.

Met het vermoeden van een partieel dan wel beginnend maligne antipsychoticasyndroom werd zij doorverwezen naar het algemeen ziekenhuis, waar een activiteit van creatinefosfokinase (CK) werd gevonden van 1454 IU/l (fractie CKMB 0,6%). Patiënte werd intraveneus gehyperhydreerd en behandeld met dantroleen. Voor de klachten werd geen andere (somatische) verklaring gevonden.

DISCUSSIE

Het maligne antipsychoticasyndroom wordt gekenmerkt door koorts, autonome instabiliteit, leukocytose, tremor, een verhoogde serumwaarde CK en spierstijfheid (vandaar het Engelstalige acroniem *FALTER*, voor: *Fever, Autonomic instability, Leukocytosis, Tremor, elevated Enzymes* en *Rigidity of muscles*). Omdat de criteria voor het MAS in het verleden nogal wisselden, heeft in 2011 een internationale consensusgroep (Gurrera e.a. 2011) eenduidige diagnostische criteria geformuleerd (zie **TABEL 1**). Deze criteria zijn ondersteunend voor de diagnose MAS, maar er is geen specifiek aantal waaraan moet worden voldaan.

Het MAS kan optreden bij gebruik van klassieke antipsychotica – zoals een jaar na de introductie van chloorpromazine reeds bekend was (Lafon e.a. 1956) – alsook bij de nieuwere, atypische middelen (Caroff e.a. 2000). Minder bekend is dat het MAS ook voorkomt na het stoppen van levodopapreparaten en bij het gebruik van bepaalde anti-emetica (zoals metoclopramide) en sedativa zoals promethazine. Het MAS komt voor bij alle leeftijdsgroepen, maar – vooral jonge – mannen zijn tweemaal zo vaak aangedaan als vrouwen. Caroff (1980) vond dat 80% van de patiënten onder de 40 jaar is (met een spreiding van 3 tot 61 jaar). Bij gebruik van een middel uit de genoemde groepen heeft het MAS een incidentie van 0,02 tot 3% (Levenson 1985; Velamoer 1998). Vaak ontstaat het binnen de eerste twee weken van behandeling, maar soms ook na één dosis of na jaren van ongecompliceerd gebruik.

TABEL 1 Diagnostische criteria voor het maligne antipsychoticasyndroom volgens de internationale consensusrichtlijn (naar Gurrera e.a. 2011)

- Gebruik van dopamineantagonisten, dan wel stoppen van dopamineagonisten
- Hyperthermie (> 38°C, ten minste tweemaal gemeten)
- Rigiditeit
- Significante verandering van de geestestoestand
- Verhoogde creatinekinaseactiviteit (CK; minimaal viermaal de normaalwaarde)
- Autonome instabiliteit (RR > 25% boven of onder aanvangswaarde en/of fluctuatie binnen 24 uur van > 20 mmHg diastolisch en/of > 25 mmHg systolisch)
- Tachycardie (> 25% boven aanvangswaarde) of bradycardie (> 25% onder aanvangswaarde))
- Tachypneu (> 50% boven aanvangswaarde)
- Negatieve bevindingen voor andere diagnosen

AUTEURS

MARIETTE GRANDIEK, klinisch geriater, LangeLand Ziekenhuis, Zoetermeer.

ANAND D. RAMLAL, internist, Parnassia Groep, Den Haag.

JAN DIRK BLOM, plaatsvervangend opleider psychiatrie, Parnassia Groep, Den Haag; tevens universitair docent, vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. J.D. Blom, Parnassia Academie, Kiwistraat 43, 2552 DH Den Haag.

E-mail: jd.blom@parnassia.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-7-2013.

Het onderscheid met maligne katatonie is vaak lastig te maken, aangezien het klinisch beeld hetzelfde kan zijn en de diagnose in feite berust op het post hoc toeschrijven van de symptomen aan een antidopaminerg middel (Langan e.a. 2012). Het MAS wordt vanwege de vergelijkbare symptomen en het vergelijkbare effect op benzodiazepinen door sommigen dan ook beschouwd als een medicatiegeïnduceerde vorm van maligne katatonie (Carroll 2000; Lee 2010). In beide gevallen worden de symptomen toegeschreven aan cerebrale hypoactiviteit van het gamma-aminoboterzuur (GABA), het dopamine en het glutamaat, alsmede hyperactiviteit van serotonine op de 5-HT_{1A}-receptor en hypoactiviteit op de 5-HT_{2A}-receptor (Carroll 2000).

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een MAS zijn hoge doseringen antipsychotica (dan wel een snelle dosisverhoging), wisselingen van antipsychoticum, parenterale toediening, katatonie, extreme agitatie, gelijktijdig gebruik van psychofarmaca zoals lithium of venlafaxine (Hall e.a. 2005), organische hersenaandoeningen zoals dementie, acute systemische aandoeningen en dehydratie.

Behandeling

De behandeling van het MAS bestaat uit het stoppen van het uitlokkende medicament en het voorkomen van complicaties zoals dehydratie, elektrolytstoornissen, rhabdomyolyse, acute nierinsufficiëntie, ritmestoornissen, myocardinfarct, respiratoire insufficiëntie bij rigiditeit van de thoraxmusculatuur, aspiratiepneumonie, diepe veneuze trombose en insulden. De medicamenteuze behandeling is niet gebaseerd op *evidence-based* onderzoek, maar is *practice-based*. Veelgebruikte middelen zijn dantroleen

(Tsutsumi e.a. 1998), bromocriptine (Rosenberg & Green 1989), amantadine (Sakkas e.a. 1991) en benzodiazepinen (Tural & Onder 2010).

Bij uitblijven van een goede reactie valt elektroconvulsieve therapie (ECT) te overwegen. In een review van gepubliceerde gevalsbeschrijvingen werd een significant lagere mortaliteit gevonden bij behandeling met ECT in vergelijking met medicamenteuze behandeling alleen (10,3 tegenover 21%) (Davis e.a. 1991). Een goede klinische respons treedt gemiddeld op na 4,1 ECT-behandelingen (Trollor & Sachdev 1999). Er bestaan echter enige twijfels over de veiligheid van dit type behandeling bij het MAS. In één studie (Trollor & Sachdev 1999) kregen 4 van de 55 patiënten cardiovasculaire complicaties en daarnaast wordt ook een verhoogd risico beschreven op maligne hyperthermie als complicatie van de anesthesie.

Beloop

De mortaliteit van het MAS wordt geschat op 10-20% (Shalev e.a. 1989). De ernst van het klinisch beeld en eventuele complicaties zijn de belangrijkste voorspellers hiervoor (Carbone 2000). Bij nierfalen en myoglobulinurie wordt evenwel een mortaliteit van 50% gemeld (Shalev e.a. 1989). Het risico op een recidief van het MAS bij herstarten van de antipsychotica is niet bekend. Dit wordt echter geschat op zo'n 30% (Beers 2010). Risicofactoren lijken te zijn herstarten van de antipsychotica binnen twee weken, gebruik van klassieke antipsychotica, parenterale toediening en gelijktijdig gebruik van lithium (Susman & Addonizio 1988).

Bij het voorschrijven van antipsychotica (vanwege psychotische symptomen, maar ook vanwege specifieke gedragsproblemen, zoals dit in de praktijk gebeurt) dienen

behandelaren zich dan ook bewust te zijn van het risico op het ontstaan van een MAS. De door ons beschreven patiënte, die door haar verstandelijke beperking waarschijnlijk extra gevoelig was voor het ontstaan van een MAS, herstelde met een beleid van hyperhydratie en behandeling met dantroleen. Na enkele dagen verdween de rigiditeit en kon zij weer lopen, spreken en zelfstandig eten en drinken. Het gebruik van dantroleen werd afgebouwd en na enkele dagen gestaakt. Patiënte vertoonde geen bijzondere gedragsproblemen meer en zij werd zonder risperidon of ander antipsychoticum teruggeplaatst naar haar beschermde woonvorm.

CONCLUSIE

Het maligne antipsychoticasyndroom heeft een heterogene presentatie en is vaak lastig te onderscheiden van (maligne) katatonie. Een belangrijke valkuil is dat het beeld ook kan ontstaan nadat het gebruik van antipsychotica reeds werd gestaakt, waardoor het syndroom niet bovenaan wordt geplaatst in de differentiaaldiagnose. De oorzaak van het MAS is in dergelijke gevallen niet de onttekening van het antidopaminerge middel, maar het persisteren van de dopamineblokkade die door het antipsychoticum werd veroorzaakt. Vooral bij ouderen en andere kwetsbare patiënten dient hiervoor te worden gewaakt, daar het mortaliteitsrisico bij onderbehandeling van het MAS kan oplopen tot 50%. Bij onze patiënte werd een MAS gediagnosticeerd vanwege het recente gebruik van risperidon, hoewel differentiaaldiagnostisch ook aan maligne katatonie kon worden gedacht. Hiertegen pleitte evenwel dat patiënte nooit eerder katatoon was geweest en zij na adequate behandeling en discontinuering van de risperidon ook geen katatone symptomen meer vertoonde.

LITERATUUR

- Beers E. Het maligne antipsychotica syndroom. *Psyfar* 2010; 9: 42-5.
- Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 317-25.
- Caroff SN. The malignant neuroleptic syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79-83.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 2000; 30: 314-21.
- Carroll BT. The universal field hypothesis of catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr* 2000; 5: 26-33.
- Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 1991; 7: 111-20.
- Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, e.a. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1222-8.
- Hall RCW, Appleby B, Hall RCW. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. *South Med J* 2005; 98: 114-7.
- Lafon R, Duc N, Labauge R, Temple JP. Incidents et accidents liés à l'emploi de la chlorpromazine. In: Delay J, Deniker P, red. *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique*. Parijs: Doin, 1956, pp. 926-8.
- Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): Literature review and case series report. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 214.

- Lee JW. Neuroleptic-induced catatonia: Clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to malignant neuroleptic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 3-10.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
- Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1927-31.
- Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 381-4.
- Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 18-25.
- Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 234-41.
- Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: A review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 650-9.
- Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, Hata S, Sakai M, Shirakura K. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 433-8.
- Tural U, Onder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 79-87.
- Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 19: 73-82.

SUMMARY

Mitigated presentation of the neuroleptic malignant syndrome

M. GRANDIEK, A.D. RAMLAL, J.D. BLOM

In clinical practice it can be difficult to distinguish between catatonia and the neuroleptic malignant syndrome (NMS). A female patient with an intellectual disability was treated in hospital with the help of risperidone because of conduct disorders. A few months later readmission followed with an NMS, which was initially interpreted as catatonia because of its mitigated nature, and its appearance several days after the cessation of the antipsychotic medication. On the basis of this case description, we discuss the clinical picture of the NMS and its overlap with catatonia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)2, 114-117

KEY WORDS antipsychotics, catatonia, intellectual disability