

Elektroconvulsietherapie in de behandeling van maligne antipsychoticasyndroom

S. BUGGENHOUT, J. VANDENBERGHE, P. SIENAERT

SAMENVATTING Bij een 64-jarige man met recidiverende depressies ontwikkelde zich een maligne antipsychoticasyndroom (MAS) na behandeling met olanzapine en mirtazapine. Psychofarmaca werden gestaakt. Ondersteunende therapie op de intensive care en elektroconvulsietherapie (ECT) werden gestart, waarna herstel optrad. Deze gevalsbeschrijving bespreekt de rol van ECT in de behandeling van MAS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)9, 612-615

TREFWOORDEN depressie, elektroconvulsietherapie, ECT, maligne antipsychoticasyndroom



Het maligne antipsychoticasyndroom (MAS), vroeger 'maligne neuroleptisch syndroom' genoemd, is een zeldzame, levensbedreigende aandoening geassocieerd met gebruik van dopaminerge middelen (o.a. antipsychotica). MAS presenteert zich klinisch met bewustzijnsverandering, spierstijfheid, koorts, autonome instabiliteit en biochemische veranderingen, bestaande uit gestegen plasmaconcentraties van creatinekinase (CK), transaminasen, lactaatdehydrogenase en creatinine, leukocytose en metabole acidose (Strawne e.a. 2007). De mortaliteit daalde de voorbije decennia van > 25% tot 10-20% (Shalev e.a. 1989). De aandacht voor ECT als behandeling voor MAS ging in de laatste decennia verloren.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 64-jarige man, werd opgenomen met een ernstige vitale depressie, met psychotische kenmerken. De man had recidiverende depressies en nam reeds jaren paroxetine 40 mg en mianserine 60 mg. Olanzapine 20 mg en mirtazapine 30 mg werden recent toegevoegd. Bij opname constateerden wij veralgemeende angstklachten, somberheid, chaotische gedachtegang, vertraagde psychomotoriek, nihilistische wanen en achterdocht. Bij herhaald onderzoek vonden we geen duidelijke katatone symptomen en geen extrapiramidale tekenen. Op de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* behaalde hij een score van 38/60, die na twee weken opliep tot 43/60.

Kort nadien kreeg patiënt koorts (38,3°C), tremor, tachycardie, hypertensie, nausea, diaforesis en agitatie, en hij werd naar een algemeen ziekenhuis overgebracht. Een CT-scan van de hersenen en toxicologische screening toonden geen afwijkingen. Biochemisch werd hypernatremie vastgesteld, alsook leukocytose ($16,4 \times 10^3/l$), gestegen waarden van creatinine (318,24 $\mu\text{mol/l}$), ureum (49,623 mmol/l), CK (44.280 U/l) en C-reactieve proteïne (35 mg/l). MAS werd gediagnosticeerd en behandeling op de afdeling Intensive Care werd gestart. Alle psychofarmaca werden gestaakt. Ondersteunende maatregelen (intraveneuze vulling, koortswering, alkalisatie van de urine), dantroleen en bromocriptine werden gestart. De activiteit van CK daalde na 2 dagen tot 33.100 U/l, maar klinisch namen agitatie, desoriëntatie en verwardheid toe.

Na 3 dagen werd dagelijkse behandeling met ECT opgestart met bitemporale elektrodepositie (zie **TABEL 1**). De CK-waarde daalde snel, tot 390 U/l op dag tien. Wegens een delirant toestand beeld werden het behandelingschema en de elektrodeplaatsing aangepast (om de twee dagen, bifrontaal).

Na een week verbeterde het beeld voldoende om patiënt over te kunnen brengen naar het psychiatrisch centrum voor verdere behandeling van de depressie en voortzetting van ECT.

DISCUSSIE

MAS heeft niet altijd een klassieke presentatie, wat herkenning en differentiaaldiagnostiek bemoeilijkt (Grandiek e.a. 2014). Een internationale consensusgroep heeft diagnostische criteria vastgelegd (Gurrera e.a. 2011). Onderscheid dient worden gemaakt met onder andere infectie of vasculaire aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Fink en Taylor (2003) beschouwen maligne katatonie, maligne hyperthermie en serotonerg syndroom als varianten van katatonie.

Pathogenese, incidentie en klinische verschijnselen

De pathogenese van MAS is onbekend, maar dopamineblokkade staat centraal in de meeste theorieën. Risicofactoren zijn behandeling met hogere doses antipsychotica, snelle dosisverhoging, parenterale toediening, switch van antipsychotica, plotse onttrekking van dopaminepreparaten (anti-parkinsonmedicatie), reeds aanwezige katatonie, ernstige agitatie en gebruik van verschillende psychofarmaca (Berardi e.a. 1998; Hermesh e.a. 1992). Klinisch lijkt dehydratie een belangrijke risicofactor of het gevolg van een beginnend MAS (Rosebush & Stewart 1989).

De incidentie van MAS ligt tussen 0,02 en 3% bij antipsychoticagebruik (Velamoor 1998). Leeftijd lijkt geen risicofactor. Mannen worden tweemaal zo vaak getroffen als vrouwen (Caroff & Mann 1993; Keck e.a. 1989; Margetić 2010; Silva e.a. 1999). MAS wordt meestal uitgelokt door middelen met hoge dopaminerge affiniteit, maar kan ook bij atypische antipsychotica voorkomen (Caroff & Mann 1993; Strawn e.a. 2007), zelfs bij lagere doses (Evcimen e.a. 2007; Suh e.a. 2003). Het is ook beschreven bij gebruik van antipsychotica in combinatie met antidepressiva (Stevens 2008; Trollor e.a. 2012), zoals ook bij onze patiënt het geval was. Bovendien is er grote overlap in symptomen met het serotonerg syndroom (Sachdev 2005). Hoewel symptomen meestal snel na het opstarten ontstaan, kan MAS ook optreden na langdurig gebruik van eenzelfde middel in dezelfde dosis (Pope e.a. 1991).

AUTEURS

SATYA BUGGENHOUT, psychiater in opleiding, volwassenenpsychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum - KU Leuven.

JORIS VANDENBERGHE, liaisonpsychiater en docent, Universitair Psychiatrisch Centrum - KU Leuven, campus Gasthuisberg.

PASCAL SIENAERT, psychiater en psychotherapeut, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen en Dienst ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum - KU Leuven, campus Kortenberg, België, en docent Faculteit Geneeskunde, KU Leuven, België.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Satya Buggenhout, CGG-VBO, Vaartkom 31, bus 06/01, 3000 Leuven, België.

E-mail: Satya.buggenhout@uzleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-7-2014.

Bij de door ons beschreven patiënt ontstond MAS enkele weken na behandeling met olanzapine, een atypisch antipsychoticum, in combinatie met het antidepressivum mirtazapine.

De diagnose van MAS was gebaseerd op de aanwezigheid van koorts in afwezigheid van infectie, autonome instabiliteit, gewijzigde mentale toestand, gestegen CK-waarde en recente toediening van een dopamineantagonist (olanzapine). De afwezigheid van rigiditeit is mogelijk te wijten aan een onvolledig beeld van MAS, zoals beschreven bij gebruik van atypische antipsychotica (Carbone 2000). Toxicologisch onderzoek toonde geen druggebruik. Afwezigheid van nekstijfheid en normale bevindingen op een CT-scan van de schedel maakten subdurale bloeding of meningitis/encefalitis onwaarschijnlijk. Hoewel er meer-

TABEL 1 Parameters van ECT-sessies bij patiënt A

Sessie	Dag	Elektrodepositie	Pulsbreedte (in ms)	Duur (in s)	Frequentie (in Hz)	Energie (in mC)	Duur eeg convulsie (in s)	anesthesie (in mg)
1	3	BT	0,4	8	40	204	35	C 10; E 20
2	4	BT	0,4	8	40	204	56	C 10; E 10
3	5	BT	0,4	8	40	204	29	S 100; E 10
4	6	BF	0,4	8	40	204	36	S 100; E 10
5	8	BF	0,4	8	40	204	40	S 100; E 20

ECT = elektroconvulsietherapie; BT = bitemporaal; BF = bifrontaal; C = cisatracurium; E = etomidate; S = succinylcholine

dere symptomen overlappen met een mogelijk serotonerg syndroom, ontbraken enkele typische symptomen van serotonerg syndroom, waaronder rillen, ataxie, myoclonus, diarree en vomitus.

Behandeling

De eerste stap in de behandeling van MAS is het staken van het verantwoordelijke agens. Ondersteunende maatregelen beperken de complicaties: cardiorespiratoire stabilisatie, intraveneuze rehydratie en urinealkalisatie, koortswering en tromboseprofylaxe (Reulbach e.a. 2007). Naar analogie met de behandeling van maligne hyperthermie worden op basis van klinische ervaring vaak dantroleen (Bhanushali & Tuite 2004), bromocriptine (Sakkas e.a. 1991) en amantadine gebruikt.

ECT is effectief in de behandeling van MAS (Trollor & Sachdev 1999; Wysokiński 2012). Van Waarde e.a. (2006) beschreven in een klinische les twee patiënten met vermoedelijk MAS die goed reageerden op ECT. Een review van gevalsbeschrijvingen toonde een significant lagere mortaliteit bij behandeling met de vermelde geneesmiddelen of ECT ten opzichte van niet-specifieke behandeling (9,7% en 10,3% respectievelijk tegenover 21%) (Davis e.a. 1991). Een significante klinische respons zou volgens Trollor en Sachdev (1999) al optreden na 3 tot 5 ECT-sessies, met gemiddeld een totaal van 10 sessies. De respons na ECT is sneller dan na medicamenteuze behandeling.

Voorzichtigheid met ECT is aangewezen, gezien het mogelijke risico op het ontstaan van cardiovasculaire problemen, maligne hyperthermie en hyperkaliëmie bij ECT (Caroff e.a. 1998), maar de data zijn niet eenduidig (Caroff e.a. 1987; Zielinski e.a. 1993). Het risico op maligne hyperthermie en hyperkaliëmie zou vooral samenhangen met het gebruik van depolariserende spierrelaxantia. Niet-depolariserende relaxantia zouden dit risico verlagen, maar in minstens 16 gerapporteerde gevallen werd een depolariserend relaxans (succinylcholine) zonder probleem toe-

gediend bij ECT (Trollor & Sachdev 1999). Wij gebruikten aanvankelijk een niet-depolariserend relaxans (cisatracurium), maar schakelden probleemloos over op succinylcholine.

Gezien de ernst en de potentiële letaliteit van MAS wordt meestal de voorkeur gegeven aan bitemporale elektrodeplaatsing (o.a. Ray 1999). Het risico op (transiënte) cognitieve problemen weegt niet op tegen een snelle respons. Wij bepaalden bij onze patiënt de dosis via de halveleef-tijds methode (Petrides e.a. 2009). De titratie methode dient men te vermijden wegens de langere duur van de anesthesie met meerdere subconvulsieve stimuli, die het risico op hartritme problemen vergroten. Algemeen wordt een hogere ECT-frequentie aangeraden, tot dagelijks, met minstens 6 sessies om de kans op terugval te minimaliseren. Bij opnieuw opstarten van antipsychotica zou de kans op een recidief van MAS tot 30% bedragen (Pope e.a. 1991). Onderhouds-ECT kan het opnieuw opstarten van psychofarmaca vervangen of uitstellen bij patiënten die goed reageerden op ECT (Verdura e.a. 2011).

CONCLUSIE

MAS is vaak moeilijk te differentiëren van andere 'maligne' syndromen, zoals maligne katatonie, maligne hyperthermie en serotonerg syndroom. Meerdere auteurs beschouwen deze beelden als varianten van (maligne) katatonie. De diagnostiek wordt bemoeilijkt door onvolledige klinische presentatie van symptomen, maar herkenning is essentieel gezien de hoge mortaliteit. Behandeling van MAS met ECT dient sneller overwogen te worden, naast ondersteunende en medicamenteuze behandeling, zeker wanneer maligne katatonie vermoedten bij onderliggende psychotische depressie, schizofrenie of manie (Trollor & Sachdev 1999). Dagelijkse behandelingen, met bitemporale elektrodeplaatsing worden aangeraden, met een minimum van 6 sessies. Niet-depolariserende relaxantia krijgen de voorkeur voor anesthesie tijdens ECT.

LITERATUUR

- Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 748-54.
- Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004; 22: 389-411.
- Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 317-25.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185-202.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 378-81.
- Caroff SN, Rosenberg H, Fletcher JE, Heiman-Patterson TD, Mann SC. Malignant hyperthermia susceptibility in neuroleptic malignant syndrome. *Anesthesiology* 1987; 67: 20-5.
- Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syn-
- drome. *Convuls Ther* 1991; 7: 111-20.
- Evcimen H, Alici-Evcimen Y, Basil B, Mania I, Mathews M, Gorman JM. Neuroleptic malignant syndrome induced by low dose aripiprazole in first episode psychosis. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 117-9.
- Fink M, Taylor MA. Catatonia; a clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
- Grandiek M, Ramlal AD, Blom JD. Gemiti-geerd beeld van het maligne antipsychotica syndroom. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 114-7.

- 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.
- Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 254-7.
- Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 914-8.
- Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 429-35.
- Petrides G, Braga RJ, Fink M, Mueller M, Knapp R, Husain M, e.a.; CORE (Consortium for Research in ECT) Group. Seizure threshold in a large sample: implications for stimulus dosing strategies in bilateral electroconvulsive therapy: a report from CORE. *J ect* 2009; 25: 232-7.
- Pope HG Jr, Aizley HG, Keck PE Jr, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 208-12.
- Ray LT. Multiple ECT for neuroleptic malignant syndrome. *J ECT* 1999; 15: 284-5.
- Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, e.a. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care* 2007; 11: R4.
- Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 717-25.
- Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 255-74.
- 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.
- Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 187-94.
- Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1290-7.
- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 870-6.
- Suh H, Bronson B, Martin R. Neuroleptic malignant syndrome and low-dose olanzapine. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 796.
- 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.
- Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 52-6.
- Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 19: 73.
- Verdura Vizcaino EJ, Ballesteros Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011; 4: 169-76.
- Waarde JA van, Muller METM, Verwey B. Maligne neurolepticasyndroom: een levensbedreigende complicatie, die goed te behandelen is. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2517-20.
- Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome - case report. *Psychiatr Danub* 2012; 24: 219-22.
- Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, Woodring S, Sackeim HA. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 904-9.

SUMMARY

Electroconvulsion therapy for neuroleptic malignant syndrome

S. BUGGENHOUT, J. VANDENBERGHE, P. SIENAERT

A 64-year-old man, diagnosed with recurrent depression, developed a neuroleptic malignant syndrome (NMS) during treatment with olanzapine and mirtazapine. Psychotropic drugs were discontinued. Supportive therapy in an intensive care setting was initiated and electroconvulsive therapy (ECT) was administered, after which the patient recovered. This case report discusses the place of ECT in the treatment of NMS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)9, 612-615

KEY WORDS depression, electroconvulsion therapy, ECT, neuroleptic malignant syndrome