

# Dehydratie: een risicofactor voor het maligne neurolepticasyndroom

M. CREEMERS, N.J. DE MOOIJ

**SAMENVATTING** Aan de hand van twee gevalsbeschrijvingen is een literatuuronderzoek gedaan naar een mogelijk verband tussen dehydratie, extreem warm weer en het optreden van een maligne neurolepticasyndroom en naar andere risicofactoren voor het ontwikkelen van een maligne neurolepticasyndroom. Extreem warm weer, somatische comorbiditeit, de aanwezigheid van katatone kenmerken en comediatie zoals lithium en antidepressiva zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een maligne neurolepticasyndroom. Dehydratie verhoogt het bestaande risico.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)8, 543-547]

**TREFWOORDEN** dehydratie, maligne neurolepticasyndroom, risicofactoren

Het maligne neurolepticasyndroom (MNS) is een zeldzame en levensbedreigende bijwerking van antipsychotica. De frequentie van het optreden van een MNS bij patiënten die antipsychotica gebruiken, varieert tussen de 0,07% en 2,2%. De klinische symptomen bestaan uit hoge koorts, hypertonie, autonome instabiliteit en verlaging van het bewustzijn. Bij laboratoriumonderzoek ziet men een verhoogd serumcreatininekinase (Chandran e.a. 2003).

In de zomer van 2003 werden twee patiënten op de opnameafdeling gediagnosticeerd met een MNS en dehydratie. In diezelfde periode was er sprake van een hittegolf. Deze casuïstiek was aanleiding voor een literatuuronderzoek naar dehydratie als risicofactor en naar andere risicofactoren voor het ontwikkelen van een MNS.

## GEVALSBESCHRIJVINGEN

**Patiënt 1** Een 34-jarige vrouw, al 15 jaar bekend met een bipolaire-I-stoornis, werd opgenomen met toenemende ernstige depressieve klachten. Bij opname was zij bijna geheel mutistisch

en er was sprake van negativisme. Patiënte had sinds 4 dagen haar medicatie niet ingenomen, niet gegeten en nauwelijks gedronken. Voor haar medicatie bij opname wordt verwezen naar tabel 1.

Bij lichamenlijk onderzoek werden behoudens obesitas en een stomatitis geen bijzonderheden geconstateerd; laboratoriumonderzoek vertoonde evenmin afwijkingen behoudens een lage lithiumspiegel (0,17 mmol/l; normaalwaarde (N) = 0,6-0,9 mmol/l).

Patiënte kreeg tweemaal zuclopentixol-injectievloeistof 50 mg met een tussenliggende periode van 3 dagen. Tegelijkertijd steeg het natrium naar 153 mmol/l (N = 135-145 mmol/l) en het creatinine naar 120 µmol/l (N = 50-90 µmol/l). Wegens de dehydratie werd er gestart met sondevoeding en extra vochttoediening.

Twee dagen na de laatste zuclopentixolinjectie werd via de sondevoeding lithiumcarbonaat 2 dd 800 mg, amitriptyline 2 dd 75 mg, pimozide 1 dd 2 mg en oxazepam 3-4 dd zo nodig 10 mg gegeven. Patiënte ontwikkelde tegelijkertijd een urine-retentie waarvoor zij een verblijfscatheter kreeg. Enkele dagen hierna waren het creatininekinase

TABEL 1 Medicatie van patiënt 1 bij opname		
Naam medicament	Dosering	Soort medicament
Citalopram	1 dd 40 mg	Antidepressivum
Lithiumcarbonaat	2 dd 800 mg	Stemmingsstabilisator
Pipamperon	1 dd 40 mg	Antipsychoticum
Levothyroxine	1 dd 0,050 mg	Schildklierhormoon

(CK) en het myoglobine sterk verhoogd (894 U/l; N < 170 U/l respectievelijk 794 mg/l; N < 90 mg/l). Er werd een forse spierrigiditeit met een tandradfenomeen geconstateerd. Hierop werd de pimozide gestopt en biperideen 5 mg i.m. gegeven. Patiënte was geheel mutistisch en stuporeus en er was sprake van bleekheid, diaforese en dyspnoe. Er werd een lichaamstemperatuur van 40 °C en een bloeddruk van 170/135 mmHg gemeten. De pols was 124/minuut en zwak. Tevens bleek patiënte sondevoeding geaspireerd te hebben.

Patiënte werd met een maligne neuroleptica-syndroom en een aspiratiepneumonie opgenomen op de afdeling interne, waar zij behandeld werd met bromocriptine en antibiotica. Kort daarna werd gestart met fluspirileen, waarop patiënte snel verbeterde.

**Patiënt 2** Een 69-jarige man met een bipolaire-I-stoornis werd opgenomen met toenemende somberheid en (pseudo)hallucinaties. Patiënt was bekend met type-II-diabetes (DMII), pre-

terminaal nierfalen, verschillende laseroperaties aan de ogen, blindheid aan en ontsteking van het linker oog, hypertensie, hypercholesterolemie, idiopathische monoklonale gammaglobulinopathie, obstipatie en een hypothyreoïdie. Voor zijn medicatie bij opname wordt verwezen naar tabel 2.

Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden behoudens een verhoogde bloeddruk van 144/80 mmHg en een irregulaire pols van 96/minuut. Voor de gevonden afwijkingen bij laboratoriumonderzoek wordt verwezen naar tabel 3.

Het ECG vertoonde geen afwijkingen en er werd gestart met amitriptyline 1 dd 75 mg. Patiënt ging echter snel achteruit: hij at en dronk minder, was bijna geheel mutistisch en ontwikkelde een weerstand tegen aankleden en medicatie. De diabetes ontregelde steeds meer. De haloperidol en pipamperon werden gestopt en er werd gestart met pimozide 1 dd 2 mg.

Twee dagen na het starten van de pimozide – toen patiënt al op de afdeling interne was opgenomen vanwege de complexiteit van de zorg en

TABEL 2 Medicatie van patiënt 2 bij opname		
Naam medicament	Dosering	Soort medicament
Insuline gewoon/isofaan 30/70	Volgens schema	Glucoseregulerend medicament
Epoëtine 2000 IE/0,5 ml	1 x per week 0,5 ml	Erytropoëse stimulerend medicament
Alfacalcidol	2 dd 0,25 mg	Vitamine-D-preparaat
Natriumhydrogencarbonas	2 dd 500 mg	Hydrogencarbonassupplement
Levothyroxine	1 dd 0,1 mg	Schildklierhormoon
Pravastatine	1 dd 40 mg	Cholesterolsyntheseremmer
Ramipril	1 dd 2,5 mg	Angiotensine-I-converterend-enzym-remmer
Bisacodyl	1 dd 5 mg ante noctem	Contactlaxans
Bisacodyl zetpil	1 dd 5 mg voor 2 dagen	Contactlaxans
Carbamazepine	1 dd 100 mg en 1 dd 200 mg	Stemmingsstabilisator
Pipamperon	1 dd 20 mg	Antipsychoticum
Haloperidol	1 dd 2,5 mg	Antipsychoticum
Oxazepam	1 dd 50 mg ante noctem	Sedativum
Promethazine	1 dd 50 mg ante noctem	Sedativum

TABEL 3 Afwijkende laboratoriumuitslagen van patiënt 2

Soort waarde	Afwijkende/gemeten waarde	Normale waarde
Bezinking	19	< 10 mm/uur
Ureum	26,2 mmol/l	3,0-7,5 mmol/l
Creatinine	483 µmol/l	60-110 µmol/l
Fosfaat	1,30 mmol/l	0,75-1,20 mmol/l
Amylase	352 U/l	< 220 U/l
Parathormoon	41 pmol/l	1-7 pmol/l
gamma-GT	100 U/l	< 50 U/l
Glucose nuchter	8,5 mmol/l	<6,1 mmol/l
pO <sub>2</sub>	56 mmHg	83-103 mmHg
O <sub>2</sub> -saturatie	87%	95-99%
TSH	< 0,1 mU/l	0,5-9,0 mU/l
Urine: aantal erythrocyten	5-50 pgv	0-2 pgv
Urine: microalbumine	44 mg/l	< 20 mg/l
Urine: microalbumine/creatinineratio	6,6 mg/mmol	1,7-2,5 mg/mmol

een verlaging van het bewustzijn – ontwikkelde hij een forse rhabdomyolyse; er was sprake van verhoging van het creatinekinase (2030 U/l; N < 170 U/l) en een verhoogd myoglobine (4820 mg/l; N < 90 mg/l). De temperatuur bedroeg 37,5 °C. Tevens was er sprake van een hypertonie van de spieren. Het natrium was gestegen naar 155 mmol/l (N = 135-145 mmol/l). Er werd dehydratie en een maligne neurolepticasyndroom gediagnosticeerd.

Vervolgens werd de pimozide gestopt en werd patiënt behandeld met bromocriptine en kreeg hij vocht via een infuus. In plaats van pimozide kreeg betrokkene clozapine 4 dd 25 mg. Langzaam verbeterde patiënt.

#### METHODE

Via Medline werd met behulp van de trefwoorden 'neuroleptic malignant syndrome', 'risk factors', 'dehydration' en 'hot weather' naar literatuur gezocht uit de periode van 1991 tot en met april 2004. Aanvullend werd gebruikgemaakt van de referenties in de artikelen. De onderzochte patiëntenpopulatie betrof volwassenen. Er is slechts één dubbelblind gerandomiseerd onderzoek over risicofactoren voor het krijgen van een MNS gevonden. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het acute en onvoorspelbare karakter van de aandoening, de moeilijke diagnostiek en de lage incidentie. Er zijn enkele patiënt-controleonderzoeken en

review-artikelen wat betreft risicofactoren voor MNS gevonden; de meeste artikelen betreffen gevalsbeschrijvingen.

#### RESULTATEN

Uit de – overigens zeer beperkte – literatuur blijkt dat dehydratie en extreem warm weer in combinatie met een antipsychoticum risicofactoren zijn voor het ontstaan van een MNS (Chandran e.a. 2003; Ebadi e.a. 1990; Fitzgerald e.a. 1997; Pelonero e.a. 1998; Sachdev e.a. 1997; Takubo e.a. 2003). Als gevolg van dehydratie neemt het bloedvolume af en treedt er perifere vasoconstrictie op, wat de warmteafgifte belemmert en de lichaamstemperatuur doet stijgen (Chandran e.a. 2003). Extreem warm weer verergert dit proces en speelt tevens een rol in het ontstaan van dehydratie. Dit geldt ook voor het weigeren van voedsel en voor agitatie (Pelonero e.a. 1998). In een case-control-onderzoek waarbij 25 patiënten met een MNS vergeleken werden met 50 controlepatiënten bleken de patiënten met MNS meer geagiteerd en gedehydrateerd te zijn vóór het optreden van een MNS (Sachdev e.a. 1997).

Behalve psychomotore agitatie zijn (acute) gedesorganiseerdheid, verwardheid en (acute) katonie potentiële klinische risicofactoren. Deze symptomen worden vaak bij patiënten gezien voorafgaand aan het MNS (Chandran e.a. 2003; Pe-

lonero e.a. 1998; White & Robins 1991). Verder hebben patiënten met een bipolaire stoornis een grotere kans op het ontwikkelen van een MNS (Hermesh e.a. 1992; Pelonero e.a. 1998).

Naast dehydratie wordt voorafgaand aan een MNS tevens vaak andere somatische comorbiditeit gezien. Tegelijkertijd optredende infecties vormen zeer waarschijnlijk een risico voor het ontstaan van een MNS. In een onderzoek bij 93 patiënten met de ziekte van Parkinson waarbij een MNS optrad, was een infectie de op één na laatste meest voorkomende uitlokkende factor (Takubo e.a. 2003). Een ontregelde DM als precipiterende factor voor het ontstaan van een MNS wordt mogelijk geacht (Balzan & Cacciottolo 1992). De literatuur hierover is eveneens zeer beperkt.

Andere risicofactoren zijn farmacologisch van aard. Klassieke antipsychotica worden meer geassocieerd met een MNS dan atypische antipsychotica. Een grote risicofactor voor het ontwikkelen van een MNS is een snelle verandering in de dosering van het antipsychoticum. Andere risicofactoren zijn het initiëren van een antipsychoticum en het ophogen van de dosis, intramusculaire injecties en de frequentie daarvan en hoge doseringen van het antipsychoticum. Een MNS ontstaat echter ook vaak bij standaard doseringen (Caroff & Mann 1993; Chandran e.a. 2003; Ebadi e.a. 1990; Hermesh e.a. 1992; Pelonero e.a. 1998; Sachdev e.a. 1997). Comedicatie naast het antipsychoticum is eveneens een risicofactor. Dit geldt met name voor lithium, maar tevens voor anticholinergica en sommige antidepressiva. Antidepressiva zouden een verhoogde concentratie van het antipsychoticum kunnen bewerkstelligen (Assion e.a. 1998; Caroff & Mann 1993; Chandran e.a. 2003; Ebadi e.a. 1990; Fava & Galizia 1995; Pelonero e.a. 1998).

## BESPREKING

Een aantal van de in de literatuur gevonden risicofactoren voor het MNS is ook aanwezig bij de hier beschreven patiënten. Bij beide patiënten was er sprake van een (dreigende) dehydratie vóór aan-

vang van het MNS. Het extreem warme weer en de verlaagde orale inname hebben een rol gespeeld in het ontstaan van de dehydratie.

Verder waren beide patiënten gediagnosticeerd met een psychotische depressie in het kader van een bipolaire-I-stoornis en waren er katatone kenmerken aanwezig (mutisme, stupor, negativisme) vóór het optreden van het MNS. Er speelde somatische comorbiditeit. En er was sprake van polyfarmacie. Het toegevoegde antidepressivum amitriptyline als comedicaatie bij de pimozide kan bijgedragen hebben aan het optreden van een MNS. Bij patiënt 1 geldt dit eveneens voor de lithium.

Bij patiënt 2 werden tijdens de opname de haloperidol en de pipamperon vervangen door pimozide. Hierop ontwikkelde hij een MNS, terwijl de dosering pimozide equivalent gezien lager was dan de dosering haloperidol die hij eerst kreeg. Dit geeft aan dat behalve de medicatie de andere risicofactoren waarschijnlijk van essentieel belang zijn geweest in het ontstaan van het MNS.

## CONCLUSIE

Uit de literatuur en de gevalbeschrijvingen blijkt dat een MNS al kan optreden bij een lage dosering van een antipsychoticum met een middelmatige potentie voor een MNS. Het tegelijkertijd aanwezig zijn van andere risicofactoren speelt daarin een belangrijke rol.

Bij patiënten met een bipolaire stoornis en complexe somatische comorbiditeit die behandeld worden met antipsychotica, stemmingsstabilisatoren, antidepressiva en overige medicatie, dient bij extreem warm weer waakzaamheid te bestaan voor het ontstaan van een MNS. Dehydratie verhoogt het bestaande risico. Een belangrijke klinische risicofactor is de aanwezigheid van katatone kenmerken.

## LITERATUUR

- Assion, H.J., Heinemann, F., & Laux, G. (1998). Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 321-239.
- Balzan, M., & Cacciottolo, J.M. (1992). Neuroleptic malignant syndrome presenting as hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. *British Journal of Psychiatry*, 161, 257-258.
- Caroff, S.N., & Mann, S.C. (1993). Neuroleptic malignant syndrome. *The Medical Clinics of North America*, 77, 185-202.
- Chandran, J.G., Mikler, J.R., & Keegan, D.L. (2003). Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 169, 439-442.
- Ebadi, M., Pfeiffer, R.F., & Murrin, L.C. (1990). Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *General Pharmacology*, 21, 367-386.
- Fava, S., & Galizia, A.C. (1995). Neuroleptic malignant syndrome and lithium carbonate. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 20, 305-306.
- Fitzgerald, B., Middleton, J.K., & Cooper, S.A. (1997). Adverse effects of summer amongst people with learning disabilities: neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, 273-277.
- Hermesh, H., Aizenberg, D., Weizman, A., e.a. (1992). Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. *British Journal of Psychiatry*, 161, 254-257.
- Pelonero, A.L., Levenson, J.L., & Pandurangi, A.K. (1998). Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatric Services*, 49, 1163-1172.
- Sachdev, P., Mason, C., & Hadzi-Pavlovic, D. (1997). Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 1156-1158.
- Takubo, H., Harada, T., Hashimoto, T., e.a. (2003). A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, 9(Suppl. 1), S31-41.
- White, D.A., & Robins, A.H. (1991). Catatonia: harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 158, 419-421.

## AUTEURS

M. CREEMERS was tijdens het onderzoek werkzaam als arts-assistent op kliniek Siependaal, De Gelderse Roos, Rivierenland in Tiel.

N.J. DE MOOIJ is psychiater, eerste geneeskundige en plaatsvervangend A-opleider en werkzaam bij De Gelderse Roos, Veluwe Vallei in Ede.

Correspondentieadres: M. Creemers, Tweede Walstraat 110, 6511 LW Nijmegen.

E-mail: m\_creemers78@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-1-2005.

## SUMMARY

Dehydration: risk factor for neuroleptic malignant syndrome – M. Creemers, N.J. de Mooij –

*On the basis of two case studies, we searched the scientific literature to see if there was a connection between dehydration, extremely hot weather and the occurrence of neuroleptic malignant syndrome and if there were other risk factors for the development of neuroleptic malignant syndrome. Extremely hot weather, somatic comorbidity, the presence of catatonic symptoms and comedication (especially lithium and some antidepressants) are all risk factors for the development of neuroleptic malignant syndrome. Dehydration increases the existing risk.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)8, 543-547]

**KEY WORDS**   dehydration, neuroleptic malignant syndrome, risk factors