

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 2

3 februari 1983

HET MALIGNE NEUROLEPTICASYNDROOM^φ

Een zeldzame maar levensbedreigende bijwerking van neuroleptica

In het Geneesmiddelenbulletin is eerder aandacht geschonken aan door neuroleptica* veroorzaakte late bewegingsstoornissen (tardieve dyskinesien) (16 (1982) nr 3) en andere extrapiramidale stoornissen (11 (1976) nr 6 en 15 (1981) nr 13). In deze aflevering wordt gewezen op een gelukkig zeldzame, maar potentieel levensbedreigende bijwerking: het maligne neurolepticasyndroom (MNS).

VERSCHIJNSELEN¹⁻⁴

De hoofdkenmerken van het MNS zijn spierrigiditeit en hyperthermie, gepaard gaande met verminderd bewustzijn en ontregeling van het autonome zenuwstelsel.

Vaak is er een prodromaal stadium met temperatuurverhoging tot circa 38°C en hypokinesie of akinesie, waarbij ook rigiditeit kan vóórkomen.²

Hierna treedt, meestal acuut, een fase in met sterke spierhypertonie en dyskinesieën, hyperthermie (soms meer dan 41°C) en bewustzijnsverandering (varierend van mutisme tot stupor en coma). Verder kunnen er diverse tekenen zijn

van autonome dysfunctie (ernstige tachycardie, labiele bloeddruk, bleekheid, sterk zweten, seborroe, incontinentie). Ook zijn speekselvloed en slikstoornissen beschreven en treedt soms dyspnoe op. Mogelijk is dit laatste een gevolg van longafwijkingen (longembolie, pneumonie) veroorzaakt door de immobiliteit en door de tengevolge van de slikstoornissen optredende aspiratie.

Bij laboratoriumonderzoek wordt soms leukocytose (15-30 10⁹/l) waargenomen. In een aantal gevallen is verder een sterke verhoging van het creatinefosfokinase (CPK),¹ waarschijnlijk tengevolge van spierbeschadiging, beschreven.

In ongeveer 20% van de gevallen overleden de patiënten onder het beeld van ademhalingsstoornissen, nierinsufficiëntie, cardiovasculaire collaps of aritmie.

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

De ontstaanswijze van het MNS is niet opgehelderd. Wel is bekend dat neuroleptica zowel verhoogde spieractivi-

* Ook wel antipsychotica of 'major tranquillizers' genoemd, voornamelijk gebruikt bij de behandeling van psychosen

φ Dr C.P.H. van Dijke (Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen), onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

teit (dystonieën, rigiditeit) kunnen veroorzaken als stoornissen in de warmteregulatie. Dit laatste wordt toegeschreven aan een directe invloed op het temperatuurcentrum in de area preoptica.⁴

Mogelijk speelt bij het ontstaan van het MNS een combinatie van factoren een rol, namelijk sterke warmteproductie (door spierrigiditeit) en een gestoorde warmteregulatie. Het beeld is met name beschreven bij jonge mannen en vaak in aansluiting op uitputting of dehydratie.¹ Ook is een aantal gevallen bekend waarbij hernieuwde toediening van de neuroleptica geen terugkeer van de verschijnselen tot gevolg had.^{1 5} Deze gegevens wijzen erop dat het een multiconditioneel proces betreft, waarbij naast neuroleptica ook andere factoren een rol spelen.

Het MNS is meestal beschreven bij sterk werkzame middelen zoals haloperidol^{1 2} (Haldol®), thioproperazine² (Majeptil®) en het depotpreparaat flufenazine-enantaat*.^{1 5} In een aantal gevallen waren daarbij tevens andere middelen zoals chloorpromazine, tricyclische antidepressiva, levodopa en/of lithium gebruikt. Het ziektebeeld is ook met diverse andere neuroleptica in verband gebracht. De toegepaste dosis was meestal normaal en bij enkele patiënten zelfs uitgesproken laag.² Vaak ontstond het beeld 5-15 dagen na het begin van de behandeling, soms na langere tijd, maar bij uitzondering al na 24-48 uur.²

DIFFERENTIAALDIAGNOSTIEK

Uiteraard zal bij een patiënt die neuroleptica gebruikt en bij wie temperatuurverhoging ontstaat in eerste instantie een infectieziekte (o.a. meningitis, encefalitis, pneumonie), dan wel een longembolie als oorzaak moeten worden uitgesloten. Daarbij moet worden opgemerkt dat het MNS zelf soms met leukocytose gepaard gaat en dat niet te veel tijd verloren moet gaan met het zoeken naar een eventuele infectiebron.

Andere afwijkingen die met hyperthermie gepaard gaan zijn:⁴ thyreïdstorm, cerebrale hyperthermie, zoals tengevolge van een neurochirurgische ingreep of hersentrauma, maligne hyperthermie (een autosomaal dominante af-

wijking met overgevoeligheid voor met name narcosegassen zoals halothaan en depolariserende spierrelaxantia), intoxicatie met anticholinerge middelen en warmte-intoxicatie ('heat stroke'). Dit laatste kan echter ook optreden als bijwerking van neuroleptica,^{1 4} vooral bij warm en vochtig weer en bij onvoldoende warmte-afvoer (dwangbuis!).⁷ Er is echter enige differentiatie mogelijk: bij een 'heat stroke' (alsook bij intoxicatie met anticholinerge middelen) is er over het algemeen een warme, droge huid, bij het MNS meestal een sterke transpiratie.

Reeds vóór de komst van de neuroleptica is een beeld beschreven dat sterk lijkt op dat van het MNS. Hiervoor zijn aanduidingen gebruikt zoals 'delirium acutum', 'délire aigu' en 'akute tödliche Katatonie'. Dit betreft een syndroom dat onder verschillende omstandigheden (psychoreactief, postpuerperaal, endocrien) kan ontstaan.⁸ De relatie tussen deze 'dodelijke katatonie' en het MNS is niet duidelijk. Hoewel de beelden dus veel gelijkenis vertonen zijn er enige verschillen. Zo worden bij de 'dodelijke katatonie' in veel gevallen acrocyanose, vasoconstrictie en huidbloedingen gevonden.⁴ Verder staat de voor het MNS zo kenmerkende rigiditeit niet op de voorgrond (waarbij men echter in aanmerking moet nemen dat rigiditeit bij een katatone patiënt moeilijk is vast te stellen).

THERAPIE

Wanneer de diagnose MNS wordt vermoed, dient de behandeling met neuroleptica te worden gestaakt. Effectieve koeling van de patiënt (b.v. met een spray van water met een temperatuur van 15^o ter voorkoming van vasoconstrictie⁹), goede controle van de vocht- en elektrolytenbalans en andere ondersteunende maatregelen zijn belangrijk. Verwijdering van de neuroleptica door nierdialyse is niet mogelijk tengevolge van hun sterke binding aan eiwitten en lipiden.¹

Over de behandeling met anticholinerge middelen zijn de meningen verdeeld.^{1-5 10 11} Deze middelen zouden door vermindering van de zweetsecretie de hyperthermie kunnen verergeren.¹² Niettemin worden in een aantal geval-

* In Nederland is het enantaat niet in de handel, wel het decanoaat (Anatenso1®)

len gunstige reacties gerapporteerd, terwijl andere patiënten echter niet reageren.

Bij de behandeling van het verwante beeld van de 'dodelijke katatonie' blijken zowel corticosteroiden als elektroshocks effectief te zijn, maar over de werkzaamheid van deze behandelingen bij het MNS is weinig bekend.^{1-5 10 11}

Kortgeleden is met de spierverslapper dantroleennatrium (Dantrium®) - welke stof effectief is gebleken bij maligne hyperthermie¹³ - ook bij een klein aantal patiënten met het MNS een gunstig effect gerapporteerd. Na orale toediening van 200-400 mg/dag werd na 12-72 uur een normalisering van de temperatuur bereikt,¹⁴⁻¹⁷ terwijl intraveneuze toediening van 1,25-1,5 mg/kg lichaamsgewicht na 1-2 uur effect had.^{18 19} Er wordt echter wel aanbevolen eerst te trachten met een intraveneus toegediend anticholinergicum de rigiditeit te doorbreken. Wanneer dit niet is gelukt, kan men per snellopend infuus 1 mg/kg lichaamsgewicht dantroleennatrium toedienen; dit wordt herhaald met tussenpozen van 20 minuten totdat de rigiditeit is opgeheven of een maximum van 10 mg/kg lichaamsgewicht is bereikt.²⁰

CONCLUSIE

Wanneer bij een patiënt die met neuroleptica wordt behandeld temperatuur-

stijging optreedt, die gepaard gaat met hypokinesie of spierrigiditeit, moet men rekening houden met de ontwikkeling van een maligne neurolepticasyndroom.

Indien niet op korte termijn een andere oorzaak wordt gevonden moet toediening van de neuroleptica worden gestaakt. Bij de behandeling van het MNS is effectief koelen essentieel.

Verder is ondersteunende behandeling zoals correctie van het verstoorde elektrolytenevenwicht van belang. Met anticholinerge middelen kan bij een deel van de patiënten een gunstig resultaat worden bereikt, terwijl dantroleennatrium, intraveneus toegediend, bij een aantal patiënten effectief is gebleken. Aanbevolen wordt eerst met anticholinerge middelen te trachten de rigiditeit te doorbreken. Wanneer dit onvoldoende effect heeft, kan dantroleennatrium worden toegediend.

Ook deze zeldzame, maar levensbedreigende bijwerking noopt tot terughoudendheid bij het voorschrijven van neuroleptica.

VERZOEK

Teneinde een nauwkeuriger inzicht te verkrijgen in het vóórkomen van deze bijwerking is het wenselijk dat verschijnselen die in die richting wijzen worden gemeld aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen.

Aanbevolen overzichtsartikel

Caroff, S.N. J. Clin. Psychiatry 41 (1980) 79
The neuroleptic malignant syndrome.

Volledige literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Naar aanleiding van dit artikel zijn door een lezer de volgende vragen gesteld:

- Kunnen fluoridetabletten tegelijk met de melkvoeding aan zuigelingen worden gegeven? Deze vraag was gerezen omdat in het artikel was vermeld dat melk - door het hierin aanwezige calcium - de resorptie van fluoride vertraagt.
- Kan fluoride in zodanige hoeveelheden overgaan in de moedermelk dat met de dosering bij de zuigeling hiermee rekening moet worden gehouden?

De Redactiecommissie is van oordeel dat deze beide aspecten van voldoende belang zijn om de auteur van het artikel, prof. dr O. Backer Dirks, te verzoeken om enige aanvullende informatie. Deze luidde als volgt:

- Wanneer natriumfluoride met melk wordt ingenomen zal, met het calcium uit de melk, het slecht oplosbare calciumfluoride worden gevormd. Door verdunning met maag-darminhoud lost dit echter geleidelijk weer op. De resorptie wordt hierdoor wel vertraagd maar vindt niettemin plaats. Tegen innemen met melk is er dus geen bezwaar, althans voordat er tanden zijn doorgebroken. *Na* de doorbraak werkt de melk wel remmend op het *directe* effect van fluoride op de tanden. In dat geval wordt geadviseerd de fluoridetabletten niet tegelijk met melkproducten in te nemen. Daarbij is het ook van belang de kinderen, vanaf de doorbraak van de eerste tanden, op de tabletjes te laten zuigen.
- Fluoride gaat alleen bij zeer hoge doseringen in de moedermelk over. In de tijd dat het drinkwater in Tiel nog was gefluorideerd bleek in die stad de moedermelk niet méér fluoride te bevatten dan in de 'controlestad' Culemborg. Zelfs bij een dagelijkse opname van 30 mg per dag - zoals in sommige gebieden in Ethiopië het geval is - stijgt de concentratie in melk slechts tot 0,04 mg/l (de serumconcentratie soms tot 0,20 mg/l!). Bij fluoridegebruik van de moeder hoeft de dosering bij de zuigeling dus niet te worden aangepast.

In de tekst over benzoylperoxide bij de behandeling van *acne vulgaris* wordt vermeld dat dit middel beter zou werken indien daarnaast lokaal tretinoïne wordt toegepast. Deze formulering heeft aanleiding gegeven tot misverstand. Met het woordje 'daarnaast' is niet bedoeld dat beide middelen moeten worden samengevoegd. In overleg met de auteur van dit artikel volgt daarom nog enige aanvullende informatie. Beide middelen kunnen naast elkaar worden gegeven in die zin dat het ene overdag en het andere 's nachts wordt gebruikt. Voor het effect van beide middelen maakt het geen verschil in welke volgorde dit plaats vindt. Aangezien tretinoïne bij voorkeur niet op de aan zon blootgestelde huid moet worden aangebracht verdient het aanbeveling dit middel 's nachts en benzoylperoxide overdag toe te passen.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur