

## Het maligne neurolepticumsyndroom

Het maligne neurolepticumsyndroom - neuroleptic malignant syndrome (NMS) - is een relatief zeldzame, maar potentieel fatale bijwerking van psychofarmaca[1-4].

### Klinische symptomen

Over de diagnostische criteria bestaat veel discussie, omdat het syndroom zich op verschillende manieren kan presenteren. Er is sprake van autonome – hypothalamische – en extrapiramidale dysfunctie. De drie karakteristieke kenmerken van NMS zijn hyperthermie ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), spierrigiditeit en verhoogde spiegels van creatinekinase (CK  $>1000$  U/l)[1-4]. Bijkomende symptomen zijn onder andere tachycardie, wisselende systolische bloeddruk, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen (van agitatie tot stupor of coma), zweten en leukocytose. Als de drie karakteristieke symptomen of twee karakteristieke en vier bijkomende symptomen aanwezig zijn, en andere oorzaken zijn uitgesloten, dan is er waarschijnlijk sprake van een maligne neurolepticumsyndroom[1].

De CK-stijging duidt op spierafbraak ten gevolge van de sterke spiercontracties. Myoglobinerurie is een ander gevolg hiervan en kan nierfalen veroorzaken. De myopathie kan zich ontwikkelen tot rhabdomyolyse, die, zeker in combinatie met acute nierinsufficiëntie, levensbedreigend is[4].

Andere complicaties van dit ernstige syndroom zijn onder meer dehydratie, aritmieën, myocardinfarct, intravasale stolling, hemolyse en pneumonie[4].

Als het syndroom optreedt, komt het meestal binnen 24 tot 72 uur tot volle uiting, hoewel een snellere ontwikkeling niet ongewoon is[1].

### Epidemiologie

Voor de ontwikkeling van NMS lijkt alleen geneesmiddelgebruik onvoldoende. Risicofactoren zouden uitputting en dehydratie zijn en beschadigingen van het centraal zenuwstelsel (zoals epilepsie, trauma, alcoholisme)[4]. Er zijn gevallen van NMS beschreven, waarbij sprake was van genetisch polymorfisme van het CYP2D6-enzym[3].

Het syndroom komt het meest voor bij jonge mannen. Het risico op het ontwikkelen van NMS is het grootst als medicamenteuze behandeling net is gestart of als de dosering recent is verhoogd[2,5]. In de meeste gevallen treedt het syndroom binnen twee weken na start of dosisverhoging op, maar casus met een latentietijd van jaren zijn ook beschreven[4].

De mortaliteit is de laatste jaren afgenomen. Vóór 1970 was de mortaliteit nog 70%. Sinds 1980 is deze 15-20%, meestal door hypoventilatie, aspiratiepneumonie of nierfalen[3-5].

### Pathogenese

Er zijn momenteel twee theorieën over de pathogenese van NMS, waarvan de meest plausibele hier wordt besproken[1]. Deze theorie gaat uit van een verstoring van de neuroregulatoire mechanismen. Dopamine speelt een rol in de centrale thermoregulatie. Omdat antipsychotica de dopaminereceptoren blokkeren, zou de hyperthermie die geassocieerd is met NMS het gevolg kunnen zijn van een blokkade van de dopaminereceptoren in de hypothalamus. Hierdoor zou de opgebouwde warmte in het lichaam niet goed kunnen afvloeien. Bovendien zorgt blokkade van dopaminereceptoren in het striatum voor spierrigiditeit, die een

temperatuurstijging in de spieren geeft[1,4,5]. Deze overmatige warmteproductie in combinatie met de verstoorde warmteafgifte veroorzaakt hyperthermie.

## Geneesmiddelen

NMS is geassocieerd met een plotselinge afname in dopaminerge functie in het striatum en de hypothalamus.

Een groot aantal antipsychotica, dat een dopaminereceptor-blokkerende werking heeft, is met NMS geassocieerd. NMS is beschreven bij de fenothiazines (onder andere chloorpromazine), de butyrofenonen (onder andere haloperidol), benzamidederivaten (tiapride)[3] en atypische antipsychotica als clozapine[2,6], risperidon[7], aripiprazole[8], olanzapine[9] en quetiapine[10]. Andere dopamine-antagonisten, waarbij NMS kan voorkomen zijn domperidon[11], metoclopramide[12] en prochloorperazine[13].

Plotseling staken van dopamine-agonisten kan ook NMS veroorzaken. Dit is beschreven bij amantadine[14], levodopa[15] en bromocriptine[5].

Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die de dopaminereceptor-activiteit verminderen, zoals fenelzine[5] en thioridazine[5,16]. Andere geneesmiddelen waarbij NMS is beschreven zijn de SSRI's en de TCA's, zoals nortriptyline[17].

In de databank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn tot november 2005 50 meldingen van NMS gedaan in associatie met alimenazine, aripiprazole, chloorpromazine, chloorprotixeen, citalopram, clozapine, fluoxetine, haloperidol, mirtazapine, olanzapine, paroxetine, pimozide, pipamperon, quetiapine, risperidon, sertraline, sulphiride en zuclopentixol. Achttien van deze meldingen hadden een fatale afloop.

## Referenties

1. Adnet P, Lestavel P, Krisovic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth. 2000;85(1):129-35.
2. Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. 14e ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.
3. Kato D, Kawanashi C, Kishida I, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, Suzuki K, Hirayasu Y. CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: preliminary report. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59(4):504-7.
4. Moleman P. Praktische psychofarmacologie. 3e herziene druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998.
5. Davies DM; Ferner RE, Glanville HD. Davies's textbook of adverse drug reactions. 5e ed. Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers; 1998.
6. Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, LeDrew KK. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. Ann Pharmacother 1999;33(5):623-30.
7. 1B-tekst Risperdal<sup>®</sup>. Laatste update 5-4-2005 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/16096-16097-16098-16099-19127-19585-19586-22714-27790-27791-27792.pdf>
8. EPAR Abilify<sup>®</sup>. Laatste update 6-9-2005 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>
9. EPAR Zyprexa<sup>®</sup>. Laatste update 17-3-2005 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zyprexa/zyprexa.htm>
10. 1B-tekst Seroquel<sup>®</sup>. Laatste update 1-6-2005 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/20826-20827-20828-25128-25602-25603.pdf>

11. Spirt MJ, Chan W, Thieberg M, Sachar DB. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Dig Dis Sci* 1992;37(6):946-8.
12. 1B-tekst Primperan<sup>®</sup>. Laatste update 13-3-2003 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/05250-05252-06276.pdf>
13. Manser TJ, Warner JF. Neuroleptic malignant syndrome associated with prochlorperazine. *South Med J* 1990;83(1):73-4.
14. 1B-tekst Symmetrel<sup>®</sup>. Laatste update 17-7-2001 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/05352-05353.pdf>
15. 1B-tekst Sinemet<sup>®</sup>. Laatste update 31-5-2005 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/06706-06707-08740-12858.pdf>
16. Zammit GK, Sullivan TB. Thioridazine and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1987;22(10):1296-7.
17. June R, Yunus M, Gossman W. Neuroleptic malignant syndrome associated with nortriptyline. *Am J Emerg Med* 1999;17(7):736-7.